EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Pierre LEREBOULLET

JANVIER 1904

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120
—
1904

TITRES

EXTERNE DES HOPITAUX (1895, 1er externe).

INTERNE DES HOPITAUX (1897, 1er interne).

MÉDAILLE D'OR (1901).

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (Prix Oulmont 1901).

LAURÉAT DE L'INSTITUT (Prix Bellion 1902).

LAURÉAT DE LA FACULTÉ (Prix de Thèse, Médaille d'Argent 1902).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. **Abcès du cerveau. Difficultés du diagnostic avec l'urémie cérébrale et la méningite tuberculeuse.** *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 4 décembre 1898.
2. **Cholécystite calculeuse. Perforation. Péritonite à pus fétide. Présence de microbes anaérobies dans le pus** (avec M. Zuber). *Bulletins de la Société anatomique*, 9 décembre 1898 et *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 11 décembre 1898.
3. **Traitement du tétanos par les injections intra-cérébrales d'antitoxine.** *Revue générale* in *Gazette hebdomadaire*, 12 février 1899.
4. **L'incontinence d'urine chez les hystériques** (avec le professeur Brissaud). *Gazette hebdomadaire*, 30 avril 1899.
5. **La docimasie hépatique.** Revue générale in *Gazette hebdomadaire*, 14 mai 1899.
6. **Cancer du rectum. Noyau secondaire de la peau.** *Bulletins de la Société anatomique*, juin, 1899.
7. **Epithélioma de l'œsophage propagé au foie et aux ganglions. Difficultés du diagnostic histologique.** *Bulletins de la Société anatomique*, juin, 1899.
8. **Cirrhose hypertrophique biliaire et abcès aréolaires du foie dus à l'entérocoque.** *Bulletins de la Société de Biologie*, 10 juin 1899.
9. **Un cas de mélanodermie arsenicale généralisée simulant la maladie d'Addison** (avec le Dr Enriquez). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 30 juin 1899.
10. **Névrites hémiplégiques par intoxication oxy-carbonée** (avec M. F. Allard). *Revue neurologique*, 15 juillet 1899.
11. **L'acroparesthésie.** Revue générale in *Gazette hebdomadaire*, 21 septembre 1899.
12. **Stomatite mercurielle grave chez un saturnin atteint de parotidite.** *Gazette hebdomadaire*, 25 janvier 1900.
13. **Sur deux cas de mélanodermie arsenicale généralisée** (avec M. Enriquez). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 30 mars 1900.
14. **Deux cas d'ankylose vertébrale d'origine blennorragique** (avec M. H. Bernard). *Archives générales de Médecine*, avril 1900.
15. **Sur un cas de cirrhose biliaire splénomégalique** (avec le professeur Gilbert). *Gazette hebdomadaire*, 19 avril 1900.

16. **Les angiocholites anictériques** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 27 avril 1900.

17. **La néphrite biliaire** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 27 avril 1900.

18. **Du diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires** (avec M. le professeur GILBERT et M. CASTAIGNE). *Bulletins de la Société de Biologie*, 12 mai 1900 et *Gazette hebdomadaire*, 17 mai 1900.

19. **Cirrhoses alcooliques hypertrophiques avec diabète** (avec M. le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 12 mai 1900 et *Gazette hebdomadaire*, 17 mai 1900.

20. **Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires** (avec le professeur GILBERT et M. CASTAIGNE). *Bulletins de la Société de Biologie*, 19 mai 1900.

21. **Malformation digitale dite en pince de homard** (avec M. F. ALLARD). *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, mai-juin 1900.

22. **Étages radiculaires et métamérie spinale** (avec le professeur BRISSAUD). *Progrès médical*, 7 juillet 1900.

23. **De l'ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire** (avec le professeur GILBERT et M. CASTAIGNE). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 27 juillet 1900.

24. **Le cacodylate de fer** (avec le professeur GILBERT). *XIIIe Congrès international de Médecine*, août 1900, *et Gazette hebdomadaire*, août 1900.

25. **Contribution à l'étude de la famille biliaire. Des ictères acholuriques simples** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 2 novembre 1900, *et Gazette hebdomadaire*, 11 novembre 1900.

26. **Contribution à l'étude de la famille biliaire. Diathèse biliaire et hépatisme** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 16 novembre 1900.

27. **Diathèse biliaire et hépatisme** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 25 novembre 1900.

28. **A propos du terme diathèse biliaire** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 7 décembre 1900.

29. **Gangrène pulmonaire** in *Manuel de thérapeutique* de MM. DEBOVE et ACHARD t. I, 1900, pages 194-202.

30. **Sur les urines retardées (opsiurie) dans les cirrhoses** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 9 mars 1901.

31. **De l'inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère** (avec le professeur GILBERT). *Bulletins de la Société de Biologie*, 9 mars 1901.

32. **De l'état des urines dans l'ictère acholurique** (avec le professeur GILBERT.) *Bulletins de la Société de Biologie*, 9 mars 1901.

33. **Des hémorragies dans l'ictère acholurique simple** (avec le professeur GILBERT.) *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 15 mars 1901, et *Gazette hebdomadaire*, 21 mars 1901.

34. **Les causes de la splénomégalie dans les cirrhoses biliaires** (avec le professeur GILBERT.) *Bulletins de la Société de Biologie*, 30 mars 1901.

35. **Sur un cas de cirrhose biliaire anictérique.** *Bulletins de la Société de Pédiatrie*, avril 1901.

36. **Contribution à l'étude de l'ictère acholurique simple. Des cholémies anictériques. Ictère acholurique simple à forme dyspeptique** (avec le professeur Gilbert.) *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 17 mai 1901.

37. **Sur le degré de fréquence de la cholémie chez l'homme** (avec le professeur Gilbert et M. Herscher.) *Bulletins de la Société de Biologie*, 22 juin 1901.

38. **La forme rénale de l'ictère acholurique simple (Albuminuries intermittentes. Albuminuries continues. Hémoglobinurie paroxystique)** (avec le professeur Gilbert.) *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 27 juin 1901.

39. **La cholémie simple familiale** (avec le professeur Gilbert.) *Semaine médicale*, 24 juillet 1901.

40. **Le massage direct du foie** (avec le professeur Gilbert.) *Gazette hebdomadaire*, 26 septembre 1901.

41. **Les opothérapies dans le diabète sucré** (avec le professeur Gilbert.) *Gazette hebdomadaire*, 10 octobre 1901.

42. **La pleurésie biliaire** (avec le professeur Gilbert.) *Bulletins de la Société de Biologie*, 16 novembre 1901.

43. **De l'état du sérum et des urines dans l'ictère simple du nouveau-né.** *Bulletins de la Société de Biologie*, 16 novembre 1901, et *Gazette hebdomadaire*, 14 novembre 1901.

44. **Cyanose. Persistance du canal artériel. Inversion viscérale.** (avec M. Lemaire). *Bulletins de la Société anatomique*, novembre 1901.

45. **Sarcome généralisé de la pie-mère bulbo-protubérantielle et spinale ayant simulé la méningite tuberculeuse.** *Bulletins de la Société de Pédiatrie*, 10 décembre 1901.

46. **Du diabète par anhépatie dans les cirrhoses** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 21 décembre 1901.

47. **Note additionnelle sur la cholémie familiale à forme hémorragique** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 27 décembre 1901.

48. **Parotidites**, in *Manuel de Therapeutique* de MM. Debove et Achard, tome II, 1901, pages 323-327.

49. **Le doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires** (avec le professeur Gilbert). *Gazette hebdomadaire*, 2 janvier 1902.

50. **Les cirrhoses biliaires.** *Thèse* de doctorat, 484 pages. Paris, 1902.

51. **Les mélanodermies d'origine biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 2 mai 1902.

52. **La stéatose hépatique latente des alcooliques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 13 juin 1902 et *Gazette hebdomadaire*, 22 juin 1902.

53. **Contribution à l'étude des pleurésies biliaires** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, juillet 1902.

54. **Les flux bilieux dans la cholémie familiale** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 25 juillet 1902.

55. **Le pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des Hôpitaux*, 25 juillet 1902.

56. **Urticaire et prurigo d'origine biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 26 juillet 1902.

57. **L'urobilinurie dans la cholémie familiale** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 26 juillet 1902.

58. **La cholémie simple familiale** (avec le professeur Gilbert). *Gazette hebdomadaire*, 21 septembre 1902.

59. **Deux cas d'ectromélie** (avec M. R. Voisin). *Bulletins de la Société de Pédiatrie*, novembre 1902.

60. **Tétanos, Actinomycose, Trichinose, Filariose.** Articles in *Manuel de Thérapeutique* de Debove et MM. Achard, t. III, pages 751-765 et 879-886, 1902.

64. **Contribution à l'étude des angiocholécystites chroniques simples. Ictères chroniques simples. Angiocholites anictériques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 3 avril 1903.

65. **La diathèse d'auto-infection et les polycanaliculites microbiennes** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 23 mai 1903.

66. **Deux cas d'hémicraniose** (avec le professeur Brissaud). *Société de Neurologie*, 4 juin 1903 et *Revue neurologique*, 15 juin 1903.

67. **Les splénomégalies méta-ictériques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 5 juin 1903.

68. **Recherches comparatives sur la cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né** (avec le professeur Gilbert et Mlle Stein). *Bulletins de la Société de Biologie*, 27 juin 1903.

69. **Note sur la psychologie des cholémiques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1903.

70. **La neurasthénie biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1903.

71. **L'origine biliaire de la mélancolie** (avec le professeur Gilbert et M. Cololian). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1903.

72. **L'angine de poitrine biliaire** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 7 novembre 1903.

73. **Cholémie familiale et cirrhoses alcooliques** (avec le professeur Gilbert). *Bulletins de la Société de Biologie*, 4 novembre 1903.

74. **Revues générales et analyses.** In *Gazette hebdomadaire*, 1897 à 1902.

EXPOSÉ ANALYTIQUE

PREMIÈRE PARTIE

MALADIES DU FOIE

La grande majorité des travaux que nous avons publiés a trait aux maladies du foie et des voies biliaires, d'où l'importance que nous donnons à celles-ci dans cet exposé. Nous avons eu, en effet, la bonne fortune de pouvoir en poursuivre l'étude auprès de notre maître le professeur Gilbert et sous sa direction. Seul ou en collaboration avec lui, nous avons fait connaître, dans une série de communications, les principaux résultats de nos recherches.

Elles nous ont permis d'isoler parmi les affections des voies biliaires plusieurs types morbides nouveaux (*cholémie simple familiale*, *ictères chroniques simples*, *splénomégalies méta-ictériques*, etc.); nous avons pu, en outre, établir qu'entre les maladies des voies biliaires existe un lien étiologique qui les unit et les groupe en une famille naturelle, la *famille biliaire*; et ainsi nous avons été amené à admettre une prédisposition familiale à l'infection biliaire ascendante (*diathèse biliaire*); mais, nous l'avons montré, il ne s'agit ici que d'un cas particulier d'une loi plus générale d'après laquelle certains sujets sont prédisposés à l'auto-infection des muqueuses et des conduits glandulaires (*diathèse d'auto-infection*). L'étude des maladies des voies biliaires nous a ainsi conduit à étudier d'autres affections survenant sous l'influence de cette même diathèse, comme les affections du pancréas et de l'appendice.

De même, en étudiant les infections biliaires, nous avons pu analyser les symptômes et le mode de production de bien des affections localisées à d'autres organes (estomac, rate, reins, plèvres, etc.), semblant des affections primitives de ceux-ci, et qui en réalité doivent être regardées comme des manifestations à distance ou des complications des infections biliaires; ainsi nous avons avec M. Gilbert jeté un jour nouveau sur un grand nombre d'affections dont la pathogénie restait obscure.

C'est à résumer nos travaux sur les infections biliaires chroniques et toutes leurs conséquences que seront consacrées les premières pages de cet exposé; puis nous relaterons brièvement nos recherches sur divers points de la pathologie proprement dite du foie; et c'est ensuite seulement que nous exposerons rapidement nos travaux concernant les maladies des autres appareils et la thérapeutique.

I. — INFECTIONS BILIAIRES

Le terrain biliaire. La diathèse biliaire. La famille biliaire.

(Nos 23, 25, 26, 27, 28, 36, 39, 50, 58, 64, 65, 67.)

Les recherches bactériologiques de ces dernières années ont montré que dans les voies biliaires, un même germe était susceptible de produire des lésions fort différentes, et que, si son degré de virulence variable expliquait en partie la variabilité des lésions, il était nécessaire de tenir compte également du terrain sur lequel évolue l'infection.

Or, ce rôle du terrain dans la pathologie biliaire est nettement prouvé par l'observation clinique, qui nous a permis, à M. Gilbert et à moi, à propos surtout de la cholémie familiale, de mettre en évidence l'existence d'une *diathèse biliaire*. En effet, à côté d'individus dont les voies biliaires profondes restent vierges, malgré l'existence de conditions favorables au développement de l'infection, il en est d'autres chez lesquels l'envahissement ascendant se fait avec la plus grande facilité, en dehors de tout état morbide apparent, et qui, peu après leur naissance, ou plus tard, présentent les signes d'une affection chronique des voies biliaires plus ou moins prononcée, ou font à un moment donné de leur vie une maladie passagère des voies biliaires (ictère catarrhal, ictère émotif, etc.). Il y a donc chez eux une *prédisposition héréditairement transmise à l'infection biliaire*; c'est cette prédisposition que nous avons proposé de désigner sous le nom de diathèse biliaire.

Quant à préciser davantage la nature de cette diathèse biliaire, les connaissances actuellement acquises ne permettent guère de le faire; il semble néanmoins qu'elle consiste moins en une modification anatomique des conduits biliaires ou en une modification des qualités chimiques de la bile qu'en une moindre résistance des cellules de l'épithélium des voies biliaires à l'infection. Cette débilité native de l'épithélium biliaire est à rapprocher de celle qu'on a attribué à l'épithélium pulmonaire, en matière de prédisposition héréditaire à la tuberculose. Elle n'est d'ailleurs qu'un cas particulier d'une loi plus générale, qui nous a amené à décrire la *diathèse d'auto-infection* (V. plus loin p. 42).

Du fait de cette prédisposition, peuvent se développer des maladies des voies biliaires très différentes, d'intensité variable suivant le terrain d'une part, la virulence des germes envahisseurs d'autre part. Ces maladies, reliées les unes aux autres par une série de transitions, peuvent d'ailleurs s'observer soit chez le même individu, soit chez des individus d'une même famille, et constituent donc bien une famille naturelle que nous avons désignée sous le nom de *famille biliaire*.

Le type fondamental de cette famille, qui est à la base de tous les

autres, car seul il permet de les comprendre et de les grouper, c'est la *cholémie familiale*; mais font partie également de cette même famille, d'autres affections biliaires, passagères comme l'ictère catarrhal, ou chronique comme les ictères chroniques simples, les cirrhoses biliaires, la lithiase biliaire. Ce sont ces dernières que nous avons surtout étudiées.

Voici au surplus le tableau que nous avons dressé avec M. Gilbert de ces affections, et qui permettra de mieux comprendre la description sommaire que nous allons donner des types étudiés spécialement par nous.



FAMILLE BILIAIRE	Angiocholécystites aiguës.	*Catarrhales* .	Ictère des nouveau-nés.	
			Ictère spasmodique.	
			Ictères infectieux.	Ictère catarrhal.
				Ictère catarrhal prolongé.
				Ictère à rechutes.
			Angiocholites aiguës anictériques.	
		Suppuratives.	Angiocholites purulentes.	
			Cholécystites purulentes.	
			Angiocholécystites purulentes.	
	Angiocholécystites chroniques (catarrhales ou oblitérantes).	*Simples*. . . .	Cholémie simple familiale.	
			Ictères chroniques simples. .	Ictère hépato-splénomégalique.
				Ictère hépatomégalique.
				Ictère splénomégalique.
			Angiocholites chroniques anictériques.	
			Splénomégalies méta-ictériques.	
		Cirrhogènes .	Cirrhoses hypertrophiques biliaires.	1° Maladie de Hanot (cirrhose biliaire hépato-splénomégalique).
				2° Cirrhose biliaire splénomégalique ou hypersplénomégalique.
				3° Cirrhose biliaire hépatomégalique, microsplénique ou asplénomégalique.
			Cirrhoses biliaires atrophiques.	
			Cirrhoses biliaires avec obstruction calculeuse.	
		Lithogènes. .	Lithiase biliaire.	

La cholémie simple familiale.

(Nos 23, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 47, 50, 54, 55, 56, 37, 58.)

La cholémie simple familiale est un état morbide d'une singulière importance et par sa fréquence, et par la multiplicité des désordres pathologiques qu'elle tient sous sa dépendance. Depuis plus de trois ans nous en poursuivons l'étude approfondie avec M. Gilbert, et nous avons publié sur elle un nombre considérable de travaux; nous ne pouvons que très brièvement les résumer ici, nous réservant de revenir plus loin sur quelques points spéciaux de son histoire.

Étiologie. — D'une extrême fréquence, la cholémie familiale est plus commune dans la clientèle urbaine qu'à l'hôpital, et c'est là surtout qu'il nous a été donné de l'étudier. Elle nous a paru plus répandue dans certaines races et notamment chez les Orientaux et les Israélites. C'est

une maladie familiale, héréditaire, et l'interrogatoire en révèle facilement les divers signes soit chez les ascendants, soit chez les collatéraux, soit chez les descendants. Elle remonte en général à la naissance ou tout au moins à de longues années en arrière, ayant souvent débuté sans cause occasionnelle nette. Enfin l'enquête étiologique montre ses connexions étroites avec les autres affections composant la famille biliaire dont elle constitue en raison de sa fréquence le membre le plus important.

SYMPTOMATOLOGIE. — Compatible souvent avec un état de santé apparente, la cholémie familiale constitue alors plus un tempérament qu'une maladie. D'autres fois elle entraîne une série de *symptômes secondaires* importants qui dominent le tableau clinique et sont à tort regardés comme primitifs (troubles dyspeptiques, neurasthéniques, hémorragies, etc.); ils constituent autant de signes révélateurs de la cholémie. A côté d'eux nous avons décrit des *symptômes fondamentaux*, plus directement sous la dépendance de l'affection, qui permettent d'affirmer le diagnostic; enfin fréquemment la recherche des *antécédents familiaux* peut aider à reconnaître l'affection.

I. Symptômes fondamentaux. — Ils sont fournis par l'état de la peau, l'examen des urines, l'état du foie et de la rate, enfin l'état du sérum.

Etat de la peau. — Trois ordres de modifications du côté de la peau peuvent traduire l'existence de la cholémie, les xanthodermies, les mélanodermies, le xanthelasma.

1° *Xanthodermies.* — Le subictère est exceptionnel et il est inversement des cas où les téguments conservent une teinte normale (cholémies anictériques). Très fréquemment existe une xanthodermie spéciale, ictère particulier, léger et fruste, sans coloration des conjonctives; le teint est jaunet, jaunâtre, verdâtre, olivâtre, ou simplement mat; les malades ne sont pas considérés comme ictériques; mais on dit d'eux qu'ils ont le *teint bilieux*, on les prend aisément pour des créoles et des Orientaux; tantôt la xanthodermie est généralisée, tout en prédominant à la face, tantôt elle reste partielle et se localise notamment à la paume des mains et à la plante des pieds (ictère palmo-plantaire).

2° *Mélanodermies.* — A côté des cas où s'observent ces diverses variétés de teint bilieux ou cholémique, il en est toute une série d'autres où la xanthodermie peut ou non faire défaut, mais où ce sont les mélanodermies qui viennent révéler la cholémie; parmi ces pigmentations révélatrices nous avons signalé les nævi pigmentaires et notamment les grains de beauté, les taches de rousseur, les taches biliaires disséminées (anciennes taches hépatiques), les pigmentations périoculaires (lunette pigmentaire), le masque biliaire, le teint gris ou terreux du visage, la pigmentation du dos des mains, certaines pigmentations généralisées simulant la pigmentation addisonienne, etc.

3° *Xanthelasma.* — Le xanthelasma des paupières, quoique plus rare, constitue un signe révélateur important; tout sujet porteur de

xanthelasma doit désormais être considéré comme suspect de cholémie.

L'examen de la peau peut également montrer la présence d'angiomes capillaires ou artériels, dont depuis les travaux du professeur Bouchard, de MM. Gilbert et Herscher et de M. Claude on sait les rapports avec les troubles hépatiques.

Etat des urines. — L'acholurie pigmentaire est habituelle, du moins en ce qui concerne les pigments biliaires vrais; d'où le nom d'*ictère acholurique simple* primitivement donné à l'affection; en revanche la recherche de l'urobilinurie est fréquemment positive, ainsi que le prouve une statistique que nous avons publiée avec M. Gilbert. L'acholurie apparente tient donc en grande partie à ce que les pigments biliaires contenus dans le sang sont en totalité transformés en urobiline au niveau du rein transformateur dont le mécanisme a été étudié par MM. Gilbert et Herscher dans leur travaux sur l'origine rénale de l'urobiline. L'urobilinurie, à défaut de l'examen du sérum, peut par suite permettre d'affirmer la cholémie.

L'examen des urines permet en outre de se rendre compte de l'état du *chimisme hépatique* tantôt normal, tantôt exagéré, tantôt diminué.

Etat du foie et de la rate. — Très souvent aucun de ces organes n'est modifié (forme commune). Dans un certain nombre de cas le foie seul est hypertrophié, l'hypertrophie étant tantôt régulière, tantôt partielle (forme hépato-mégalique). Dans d'autres faits, la rate seule est hypertrophiée (forme splénomégalique). Enfin, dans un dernier ordre de cas le foie et la rate sont simultanément hypertrophiés (forme hépato-splénomégalique).

Cholémie. — L'examen du sérum, sans être nécessaire pour affirmer le diagnostic, permet de constater sa richesse plus ou moins grande en pigments biliaires; il donne la réaction de Gmelin dans la presque totalité des cas, et on peut doser la proportion de bilirubine qu'il contient grâce au procédé récemment préconisé par MM. Gilbert, Herscher et Posternak. Toutefois la cholémie peut exceptionnellement manquer du fait de certaines conditions, telles que la tuberculose surajoutée ou parfois l'action du traitement; il existe d'ailleurs des angiocholites évidentes sans cholémie.

II. **Symptômes secondaires.** — Ces symptômes dominent souvent le tableau clinique et nous ont permis de décrire des formes prurigineuse, dyspeptique, neurasthénique, rhumatismale, hémorragique, rénale, fébrile, etc.

Parmi les symptômes cutanés, l'un des plus communs est la *chair de poule*, due à une sensibilité particulière de la peau au froid; le *prurit* et surtout l'*urticaire* ne sont pas rares; les malades présentent une tendance particulière aux troubles cutanés (érythème polymorphe, érythème noueux, etc.); enfin la cholémie simple familiale prédispose aux *mélanodermies provoquées* de divers ordres.

Dans certains cas les *troubles dyspeptiques* dominent la scène et la

dyspepsie hyperpeptique est très fréquente chez ces malades, qu'on en observe les signes au complet, qu'on note seulement une exagération de l'appétit pouvant aller jusqu'à la voracité. On peut voir aussi survenir parfois des *hématémèses* abondantes de sang veineux (pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire), des *flux bilieux* accompagnés ou non de crises hépatalgiques ou splénalgiques.

Les *troubles intestinaux* sont fréquents; c'est ainsi que l'*entérite mucomembraneuse* est souvent observée, que la *constipation* existe dans la grande majorité des cas, qu'inversement il peut y avoir des *crises diarrhéiques* répétées, qu'enfin les *hémorroïdes* ne sont pas rares.

Nous avons souvent noté la coexistence avec des crises appendiculaires, et nous discutons en un autre chapitre de cet exposé les rapports de la cholémie familiale et de l'appendicite. (Voir page 42).

Les *troubles nerveux* sont de divers ordres : simple modification du caractère avec tendance aux *idées noires* ou à l'*hypocondrie*, *neurasthénie* avérée, *mélancolie* intermittente ou continue. On peut en outre noter de l'*impuissance génitale*, des *somnolences tenaces* surtout digestives, des *migraines* avec ou sans flux bilieux.

Les *symptômes rénaux* sont fréquemment constitués par l'existence, tant chez l'adulte que chez l'enfant, d'une *albuminurie intermittente*; d'autres fois, il y a *albuminurie continue* ordinairement légère, mais pouvant atteindre un taux fort élevé, et permettant de poser la question de l'origine biliaire de certains cas de mal de Bright. Enfin nous avons vu survenir chez plusieurs malades des crises d'*hémoglobinurie paroxystique*.

Un très grand nombre de malades se plaignent de *douleurs articulaires*: parfois il s'agit de *rhumatisme aigu*; plus souvent ce sont des *douleurs subaiguës* et *chroniques*, apparaissant fréquemment sous l'influence du froid et de la fatigue. Les sujets ont parfois aussi du rhumatisme chronique revêtant dans certains cas l'allure d'un *rhumatisme chronique fibreux* avec atrophie musculaire marquée, dans d'autres celle du *rhumatisme chronique déformant*.

L'interrogatoire et l'examen révèlent encore une *tendance spéciale aux hémorragies* (épistaxis, gingivorragies, ménorragies, purpura, etc.). Ainsi se constitue une véritable *forme hémorragique de la cholémie familiale* comprenant la plupart des faits jusqu'ici qualifiés d'*hémophilie*. Enfin, la cholémie familiale peut imposer une forme hémorragique aux maladies intercurrentes (tuberculose, pneumonie, etc.).

L'examen du cœur peut révéler soit l'existence de *souffles anorganiques*, soit celle de *souffles organiques* sans étiologie nette, et dus peut-être à une endocardite infectieuse et chronique d'origine biliaire.

Dans certains cas, on peut observer une *bradycardie* assez nette.

Souvent la température est normale, mais elle affecte alors parfois un *type inverse* ; d'autres fois, il existe de la fièvre se manifestant soit par des poussées vespérales, soit par des poussées matinales (*fièvre inverse*). Enfin, la fièvre peut être très marquée et simuler des accès paludéens.

III. Antécédents familiaux. — L'interrogatoire du malade révèle que lui-même a déjà présenté antérieurement divers accidents passagers du côté des voies biliaires (ictère simple du nouveau-né, ictère émotif, ictère catarrhal, ictère lithiasique). On trouve chez les ascendants, les collatéraux ou les descendants ces mêmes manifestations, et soit les divers symptômes de la cholémie familiale, soit ceux d'affections biliaires plus accusées (cirrhoses biliaires, ictères chroniques simples, etc.).

Tels sont les éléments qui permettent de porter facilement le diagnostic de cholémie familiale, et qui montrent que ce diagnostic peut être fait avec certitude en dehors de tout examen de sérum ; nous avons à maintes reprises pu citer Napoléon I[er] comme un exemple historique et fort net de cholémie familiale.

Évolution. — Extrêmement commune, la cholémie familiale est plus un tempérament qu'une maladie, et persiste indéfiniment si on ne la modifie pas par un traitement et surtout un régime appropriés. Ce qui frappe alors dans son évolution, c'est soit l'apparition ou la prédominance de certains accidents secondaires, soit les caractères spéciaux que revêtent les maladies intercurrentes, soit l'allure particulière de la grossesse lorsqu'elle survient. M[lle] Stein a bien mis en relief dans sa *Thèse* le rôle de la cholémie familiale dans les accidents gravidiques (mélanodermies, albuminuries, vomissements bilieux, etc.).

Enfin la cholémie familiale peut, si on ne la traite pas, évoluer vers une forme plus grave d'infection biliaire chronique et il y a à cet égard toute une série de faits de transition.

Pathogénie. — La cholémie familiale est pour nous la manifestation clinique d'une infection des voies biliaires, minime il est vrai, mais susceptible de s'aggraver. Nous en avons donné des preuves anatomiques (présence de lésions d'angiocholite nettes dans les quelques cas autopsiés par nous) et des preuves cliniques basées d'une part sur les symptômes constatés, d'autre part sur les liens entre la cholémie familiale et les diverses formes de l'infection biliaire chronique. A l'origine de cette infection biliaire chronique légère, nous avons montré l'existence de la diathèse biliaire.

Cette infection des voies biliaires amène les multiples accidents que nous avons énumérés de diverses manières et nous avons invoqué le rôle : 1° de la *toxi-infection* qui a provoqué l'angiocholite, 2° de la *cholémie*, 3° du *trouble fonctionnel du foie* (susceptible d'expliquer notamment certains faits de *diabète*), 4° de l'*hypertension portale*, 5° des *infections glandulaires associées* (infections appendiculaires, pancréatiques, etc.)

Traitement. — Nous avons préconisé avec M. Gilbert toute une série d'agents thérapeutiques variés visant les diverses causes que nous venons d'énumérer. Contre l'infection biliaire nous avons conseillé le calomel, les salicylates et la quinine ; contre la cholémie, les cures de lait écrémé

et de képhir maigre, les cures d'eau d'Evian à domicile ou à la station; contre les troubles fonctionnels du foie, l'opothérapie hépatique et l'opothérapie pancréatique, le bicarbonate de soude, l'arsenic, les eaux de Vichy, Vals, Carlsbad, la Bourboule, etc.; contre l'hypertension portale, enfin, les lavements chauds, les purgatifs, certaines cures thermales, le massage abdominal et surtout le massage direct du foie. Sous l'influence de ces moyens thérapeutiques et de régimes appropriés, nous avons pu obtenir un grand nombre d'améliorations équivalant à de véritables guérisons et justifiant l'importance considérable que nous attribuons à la cholémie familiale et l'utilité qu'il y a pour le médecin à la reconnaître.

Les ictères chroniques simples.

(Nos 23, 50, 64, et *Thèse* de Rodocanachi[1]).

Les angiocholécystites chroniques simples comprennent trois variétés : la cholémie familiale, les ictères chroniques simples, les angiocholites anictériques. Nous avons récemment, avec le professeur Gilbert, fait une étude complète des ictères chroniques simples qui établissent une transition progressive entre la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires. Un seul parmi eux avait été, avant nos travaux, l'objet d'une étude détaillée, l'ictère chronique splénomégalique, décrit par le professeur Hayem.

Les ictères chroniques simples sont soumis aux mêmes conditions étiologiques que les autres affections des voies biliaires, et l'on y retrouve en général l'hérédité biliaire. Leur début remonte presque toujours à de longues années en arrière, parfois même à la naissance.

Ils se caractérisent cliniquement tantôt par de l'*ictère* franc, tantôt par un simple *subictère*, mais toujours avec *imprégnation des conjonctives*. L'ictère est sujet à de fréquentes recrudescences. A cet ictère peuvent se surajouter des *mélanodermies* localisées ou généralisées (ictère noir), du *xanthelasma*, des *nævi artériels* et *capillaires*. Les *urines* sont en général choluriques dans les cas d'ictère franc, et acholuriques dans les cas de subictère. On constate alors la présence d'une *urobilinurie* notable, qui, substituée à la cholurie, est, comme elle, révélatrice de la cholémie. Les urines sont ordinairement en quantité normale, parfois diminuées, parfois surabondantes. Leur examen révèle, en outre, soit un état fonctionnel du foie normal, peut-être même exagéré, soit plus rarement une insuffisance hépatique manifeste qui peut s'accompagner de *diabète*. Cet examen peut encore, par la constatation de l'*opsiurie*, mettre en lumière un *syndrome léger d'hypertension portale* complété souvent par la *splénomégalie*, par les *hémorragies gastro-intestinales*, par les *hémorroïdes*. L'*examen du sérum* permet

1. Rodocanachi. Des ictères chroniques simples, *Thèse* de Paris, 1903.

toujours de constater une *cholémie* marquée, souvent hors de proportion avec l'état de la peau et des urines.

L'*exploration du foie et de la rate* donne des résultats variables. Tantôt les deux organes restent normaux (*forme pure*), tantôt la rate seule est hypertrophiée (*forme splénomégalique*), tantôt inversement le foie seul est hypertrophié (*forme hépato-mégalique*), tantôt enfin les deux organes sont simultanément augmentés de volume (*forme hépato-splénomégalique*). La consistance du foie reste habituellement normale, et son hypertrophie n'entraîne que peu ou pas de déformation de l'abdomen. La rate au contraire est de consistance plus ferme et il en résulte parfois une légère déformation de la région splénique.

A ces symptômes se surajoutent d'autres symptômes portant sur les divers organes et superposables à ceux que nous avons décrits dans la cholémie familiale ou que nous décrirons à propos des cirrhoses biliaires (*dyspepsie hyperpeptique*, *flux bilieux*, *troubles neurasthéniques*, *hémorragies*, *rhumatisme*, etc.) Il peut y avoir des modifications de la température (*forme fébrile*); on note quelquefois des troubles du développement du sujet (*infantilisme ou gigantisme biliaire*). Diverses complications dues à l'infection biliaire, et notamment la pleurésie, peuvent survenir.

L'*évolution* de ces ictères chroniques simples paraît indéfinie; on peut toutefois les améliorer considérablement par un traitement approprié; inversement ils peuvent s'aggraver et évoluer vers la cirrhose biliaire.

Au point de vue de la *pathogénie*, ces ictères chroniques se lient étroitement d'une part à la cholémie familiale, d'autre part aux cirrhoses biliaires. Ils semblent avoir également pour origine une infection biliaire ascendante. Cette infection amène des lésions d'angiocholite dont nous avons pu, avec M. Gilbert, grâce à certaines constatations anatomiques très significatives, saisir assez complètement le mode de production. On peut distinguer deux degrés dans ces lésions suivant qu'il y a *angiocholite embryonnaire* ou *scléreuse* ou *angiocholite avec espace portite* secondaire. Dans le premier cas les ramifications portales quoique saines peuvent être comprimées dans l'espace porto-biliaire par le canal biliaire atteint d'angiocholite, et cette compression explique l'hypertension portale légère constatée. Celle-ci s'explique mieux encore au second degré, lorsque, du fait de l'espace portite, les ramifications portales sont elles-mêmes lésées; dans ce dernier cas, on peut encore facilement mettre en évidence l'origine biliaire des lésions. Elles font comprendre et la gêne de la circulation biliaire entraînant la cholémie et l'ictère, et le trouble de la circulation portale commandant la splénomégalie, les hémorroïdes, etc. Le trouble fonctionnel du foie, la toxi-infection biliaire rendent compte de la plupart des autres symptômes.

Les angiocholites chroniques anictériques.
(Nº 64.)

Les angiocholites chroniques anictériques établissent, avec les ictères chroniques simples, la transition entre la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires. Elles ont les mêmes antécédents familiaux que les ictères chroniques simples et, à l'ictère près, présentent les mêmes symptômes. Si l'ictère fait défaut, ou du moins l'ictère permanent, on peut néanmoins noter le plus souvent un *teint bilieux* ou *cholémique* plus ou moins marqué et les diverses *mélanodermies* révélatrices de la cholémie. Certains symptômes prennent ici en raison de l'absence d'ictère une importance plus grande; c'est ainsi que la *splénomégalie* peut être prise pour une splénomégalie primitive, que les *hématémèses* font aisément croire à l'ulcère stomacal (*pseudo-ulcère stomacal d'origine bilaire*), que la *fièvre* eu impose souvent pour la tuberculose et le paludisme, que *l'origine biliaire d'une pleurésie intercurrente* peut être méconnue. Les *lésions* sont vraisemblablement les mêmes que dans les ictères chroniques simples; toutefois l'angiocholite paraît ici moins complètement oblitérante, et la perméabilité conservée des voies biliaires explique en partie l'absence d'ictère. La *pathogénie* de ces angiocholites chroniques anictériques est sauf, sur ce point, la même que celle des ictères chroniques simples, et, comme ceux-ci, elles permettent de mieux saisir les liens qui, tant au point de vue anatomique qu'au point de vue clinique, rattachent la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires.

L'absence d'ictère peut d'ailleurs s'observer non seulement dans les angiocholites chroniques, mais aussi dans les *angiocholites aigues* et *subaiguës* comme nous en avons en 1900 rapporté des exemples avec M. Gilbert (nº 16). Ces cas, à l'ictère près, se superposaient aux autres cas d'angiocholite, leurs symptômes, leur évolution, leur pronostic, variant suivant l'intensité de l'angiocholite, sans présenter rien de spécial à ces faits.

On ne saurait donc se baser sur l'absence d'ictère pour rejeter le diagnostic d'angiocholite aiguë ou chronique.

Les splénomégalies méta-ictériques.
(Nºs 23, 50, 67 et *Thèse* de Mlle Kalita[1].)

A côté des ictères splénomégaliques, se rangent des splénomégalies en apparence primitives et en réalité secondaires à une angiocholite actuellement latente, mais s'étant traduite à un moment donné par de l'ictère; nous avons donné avec M. Gilbert le nom de splénomégalie méta-ictérique à ce nouveau type morbide auquel Mlle Kalita a consacré sa thèse.

1. Kalita (Mlle). Des splénomégalies méta-ictériques. *Thèse* de Paris, 1903.

Il s'agit de sujets, présentant en général des antécédents biliaires, héréditaires ou personnels, et ayant eu un *ictère* plus ou moins longtemps avant l'examen qui révèle la splénomégalie. Cet ictère, dans la majorité des cas, a été intense, et a duré plusieurs mois; puis, complètement remis en apparence, les sujets gardent une *splénomégalie* ordinairement latente, et qui n'est constatée qu'à l'occasion d'un autre symptôme (dyspepsie, hématémèses, albuminurie, etc.), et souvent alors considérée comme le phènomène principal. A ce moment, on peut constater, outre cette splénomégalie très variable et qui peut être considérable, une teinte pâle ou jaunâtre des téguments (*teint cholémique*) avec ou sans pigmentations surajoutées, des *urines légèrement urobiliniques*, un *sérum nettement cholémique* (du moins dans la majorité des cas). D'autres symptômes peuvent se rencontrer, superposables à ceux que l'on note dans la cholémie familiale et dans les diverses affections qui composent la famille biliaire (*dyspepsie*, *rhumatisme*, *albuminurie*, *neurasthénie*, etc.). Parmi eux les *hémorragies gastro-intestinales* sont particulièrement importantes à signaler; elles donnent lieu à la symptômatologie du pseudo-ulcère stomacal et peuvent parfois être mortelles.

Cet ensemble de symptômes permet le diagnostic avec les autres splénomégalies et notamment l'anémie splénique et la maladie de Banti, d'ailleurs sujette à révision, la lymphadénie splénique, les tumeurs de la rate, les splénomégalies tuberculeuses, etc.

Les *lésions* constatées dans un cas expliquent les symptômes observés. Dans ce cas où la mort survint du fait des hématémèses dues à une varice stomacale rompue, le foie, quoique d'apparence normale et non hypertrophié, présentait des lésions d'*angiocholite scléreuse* très nettes; les ramifications portales et artérielles étaient saines, mais, dans les espaccs, du fait de l'épaississement dn canal biliaire la veine était partiellement aplatie, et prenait le plus souvent une forme en croissant, témoignant de la compression exercée par le canal biliaire. Cet aplatissement expliquait donc l'hypertension portale à laquelle étaient dues et la splénomégalie et les hématémèses. La splénomégalie était certainement la conséquence de la *congestion passive*, comme le prouvent et sa rétrocession du fait des hématémèses, et les lésions anatomiques, et l'examen bactériologique qui a montré l'infection du tissu hépatique et, au contraire, la stérilité de la pulpe splénique.

Les splénomégalies méta-ictériques sont donc bien sous la dépendance des lésions des voies biliaires. Celles-ci peuvent être interprétées, soit comme étant les *séquelles d'une angiocholite aiguë* ayant évolué à l'époque où a existé l'ictère, soit comme indiquant une *angiocholite chronique en évolution* ayant présenté lors de l'ictère une phase plus active. C'est cette dernière interprétation qui nous paraît la plus vraisemblable. Certains caractères des lésions, l'examen bactériologique et les symptômes cliniques concordent pour en faire admettre l'existence.

L'angiocholite s'est accompagnée d'ictère initial ayant disparu secondairement, mais, ce caractère mis à part, les splénomégalies méta-ictériques ne diffèrent pas de l'ictère chronique splénomégalique dans lequel l'ictère est permanent. On peut en rapprocher également certaines *splénomégalies anté-ictériques* où l'angiocholite a entraîné la splénomégalie antérieurement à l'ictère, et certaines *splénomégalies anictériques* où l'angiocholite évolue sans s'accompagner à aucun moment d'ictère. Toutes ces splénomégalies, rattachées les unes aux autres par des transitions, montrent la fréquence de l'origine biliaire des splénopathies et établissent le rôle considérable de l'hypertension portale dans leur production.

Les cirrhoses biliaires.
(N°s 8, 15, 23, 34, 35, 49, 50.)

Bien que, depuis le mémoire fondamental de Hanot en 1875, de nombreux travaux aient été consacrés aux cirrhoses biliaires, leur histoire était loin d'être achevée, lorsque, sur le conseil du professeur Gilbert, nous en avons repris l'étude d'ensemble. Nous avons groupé dans notre *Thèse* l'ensemble des constatations cliniques, anatomiques et expérimentales que nous avons pu faire sous la direction de notre maître; à trente observations personnelles ou inédites, dont neuf avec examen anatomique, nous en avons joint plus de cinquante autres choisies dans la littérature médicale parmi les plus démonstratives; cet ensemble de documents nous a permis de défendre une conception des cirrhoses biliaires plus nette et plus précise que celle qui se dégageait des travaux parus jusqu'à ces dernières années; nous avons pu entrevoir leurs causes, comprendre le mode de production de leurs lésions et de leurs symptômes, saisir les raisons de leur évolution. Nous ne pouvons ici que donner un bref résumé des divers chapitres de notre *Thèse*, en insistant surtout sur la classification clinique des cirrhoses biliaires et leur pathogénie.

Étiologie. — Comme la cholémie familiale et les ictères chroniques simples, les cirrhoses biliaires se développent chez des sujets héréditairement prédisposés, et une enquête minutieuse permet presque toujours de retrouver chez leurs parents ou collatéraux des signes d'affections des voies biliaires diverses (cholémie familiale, lithiase biliaire, cirrhose biliaire, etc.). Chez les malades eux-mêmes, on retrouve l'existence d'antécédents personnels biliaires (ictère passager antérieur, cholémie familiale, etc.). Ces *antécédents biliaires héréditaires ou personnels* montrent bien le rôle du terrain. Mais il faut aussi invoquer, soit comme cause adjuvante favorisant l'infection biliaire ascendante, soit comme cause directe, le rôle de certaines *maladies infectieuses*, telles que la *fièvre typhoïde* et la *scarlatine* que l'on trouve parfois à l'origine des cirrhoses biliaires. Le paludisme, la syphilis, la tuberculose ne se retrou-

vent qu'exceptionnellement dans les antécédents des sujets, et ne semblent pas intervenir directement dans la production des cirrhoses biliaires.

Symptomatologie. — Après avoir analysé les *modes de début* des cirrhoses biliaires (par l'ictère, par les troubles gastro-intestinaux, par le gonflement du ventre, par la fièvre, etc.), en discutant surtout le début splénique apparent, nous avons longuement étudié les divers symptômes de la *période d'état* des cirrhoses biliaires qui, à l'intensité près, se superposent à ceux que nous venons de décrire dans la cholémie familiale et les ictères chroniques simples : ictère et symptômes cutanés, troubles objectifs du foie et de la rate, symptômes urinaires, état du sang, et symptômes secondaires du côté des divers organes et de l'état général. Nous avons surtout insisté sur l'*état du chimisme hépatique* et discuté à cet égard sur les résultats de la recherche de la glycosurie expérimentale, de l'azoturie, de la toxicité urinaire; le fonctionnement du foie est, d'après nos constatations, tantôt normal, tantôt insuffisant, tantôt exagéré, et nous avons pu donner des exemples démonstratifs d'*hyperfonctionnement hépatique* au cours des cirrhoses biliaires ; après avoir signalé les variations quotidiennes souvent très marquées de la quantité d'urines émises, nous avons analysé les variations horaires de l'élimination urinaire au point de vue de sa quantité, de sa richesse en pigments biliaires et en urée, et nous avons décrit deux nouveaux signes urinaires : l'*opsiurie* et l'*inversion du rythme colorant des urines* (voir pages 45 et 46); et, grâce à l'opsiurie, nous avons pu mettre en lumière l'existence d'un *syndrome d'hypertension portale* légère dans les cirrhoses biliaires, syndrome prouvé par l'existence simultanée de la splénomégalie, des hémorroïdes, des hémorragies gastro-intestinales. Nous avons, dans de nombreux cas, étudié les caractères des *variations leucocytaires*, consistant le plus souvent en une leucocytose avec polynucléose, exceptionnellement en une leucopénie avec prédominance des mononucléaires. Nous avons analysé les divers symptômes viscéraux que l'on peut observer (troubles digestifs, cardiovasculaires, nerveux, rénaux, etc.), et décrit spécialement les *déformations hippocratiques* des doigts dans les cirrhoses biliaires (voir plus loin) ; enfin nous avons montré par quelques exemples frappants, l'influence des cirrhoses biliaires sur le développement, et l'*infantilisme* qui en résulte souvent. C'est ainsi qu'un de nos malades (n° 35), âgé de seize ans, avait la taille et le poids de son frère âgé de onze ans et demi, et que ses parents affirmaient très nettement que l'enfant, ayant grandi normalement jusqu'au moment du début de l'affection hépatique, avait de ce jour cessé de pousser.

Formes et diagnostic. — La symptomatologie générale est la même dans toutes les cirrhoses biliaires; mais, suivant la prédominance des symptômes, suivant les caractères objectifs du foie et de la rate notamment, suivant l'évolution, l'aspect clinique change suffisamment pour

permettre d'isoler diverses formes de cirrhose biliaire. Nous avons été ainsi amené à décrire, après notre maître M. Gilbert, des types anatomo-cliniques de cirrhose biliaire et une série de modalités cliniques.

1. Types anatomo-cliniques. — 1° *Cirrhose hypertrophique biliaire commune. Maladie de Hanot. Cirrhose biliaire hépato-splénomégalique.* Cette forme, qui est celle visée par Hanot dans ses descriptions, est caractérisée anatomiquement par une augmentation considérable du volume du foie (2.200 à 4.000 grammes), et une augmentation marquée quoique beaucoup moindre de la rate (qui atteint et dépasse rarement 1.000 grammes). Bien qu'en réalité l'hypertrophie splénique soit proportionnellement supérieure à celle du foie, c'est l'hépatomégalie qui constitue le caractère clinique dominant, et donne à ce type son autonomie; la splénomégalie, signe constant de la période d'état, reste objectivement moindre ou tout au plus parallèle. L'affection frappe surtout les adultes de vingt à trente ans, plus rarement les enfants et les vieillards. Le diagnostic de ce type doit se faire avec toutes les affections susceptibles d'entraîner une hypertrophie du foie avec ictère et splénomégalie, notamment avec certaines formes de syphilis hépatique.

2° *Cirrhose biliaire splénomégalique ou hypersplénomégalique* (*Gilbert et Fournier*). Ce type anatomo-clinique, que nous avons très complètement étudié, en en groupant vingt-cinq observations, est caractérisé principalement par un ictère chronique et une hypersplénomégalie. Le poids respectif des deux organes montre ici une hypertrophie de la rate le plus souvent beaucoup plus considérable que dans la maladie de Hanot (900 à 2.300 grammes), et une hypertrophie hépatique bien moindre (1.600 à 2.800 grammes). La cirrhose biliaire hypersplénomégalique s'observe en général, non toujours, chez les jeunes sujets; d'où arrêt fréquent de la croissance. Cliniquement l'examen physique de l'abdomen montre une rate monstrueuse (25 à 30 centimètres et plus dans son grand axe) avec hépatomégalie modérée. L'hypertrophie de la rate n'est d'ailleurs nullement immuable et est, commme celle du foie, sujette à de nombreuses variations. Les erreurs de diagnostic sont ici possibles bien plus avec les affections de la rate qu'avec celles du foie; d'où la nécessité d'opposer cliniquement la cirrhose biliaire hypersplénomégalique à la maladie de Hanot.

3° *Cirrhose biliaire hépatomégalique, microsplénique ou asplénomégalique.* Cette cirrhose, étudiée pour la première fois par MM. Gilbert et Castaigne, plus rare que les précédentes, en diffère par l'absence complète de splénomégalie, qui peut rendre son diagnostic difficile avec les cirrhoses biliaires par obstruction et certains ictères chroniques par obstruction.

4° *Cirrhose atrophique biliaire.* La cirrhose biliaire atrophique sans compression ni lithiase existe, mais est exceptionnelle. Tantôt l'atrophie succède à une phase d'hypertrophie (cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques récemment étudiées par MM. Gilbert et Lipmann),

tantôt elle paraît avoir été initiale. La marche est ordinairement plus rapide, mais la symptomatologie est semblable à celle des cirrhoses biliaires ordinaires.

II. Modalités cliniques. — Nous avons décrit une série de modalités cliniques suivant l'âge (*cirrhoses biliaires du nouveau-né et de la première enfance, cirrhoses biliaires de la seconde enfance, cirrhoses biliaires des adultes, cirrhoses biliaires des vieillards*). Nous basant sur plusieurs faits dont un particulièrement net observé chez un enfant des services de MM. Richardière et Guinon et dont nous avons pu faire l'autopsie, nous avons décrit brièvement des *cirrhoses biliaires anictériques* qui ne diffèrent d'ailleurs des cirrhoses biliaires ordinaires que par l'absence d'ictère (n° 35). Nous avons ensuite successivement décrit les *cirrhoses biliaires à forme fébrile*, dont nous avons publié un cas de près de cinq ans de durée, les *cirrhoses biliaires avec diabète* (voir page 48), les *cirrhoses biliaires avec lithiase*, enfin les *cirrhoses biliaires avec abcès* (au cas purement anatomique de Sabourin, nous avons pu joindre un autre exemple remarquable que nous avons suivi dans le service du professeur Brissaud) (n° 7).

Marche et terminaisons. — Après avoir rappelé l'existence possible de *cirrhoses biliaires aiguës ou à marche rapide*, nous avons surtout insisté sur les *cirrhoses biliaires communes* dont l'évolution dure ordinairement plusieurs années, en décrivant l'allure que prennent les *maladies intercurrentes, pneumonie et érysipèle* notamment; souvent, en effet, elles ont une terminaison heureuse, ce qui tient, semble-t-il, à l'absence ordinaire d'insuffisance hépatique dans ces cas; nous avons de même, à propos de l'érysipèle, signalé, après notre maître, M. Gilbert, le rôle des épistaxis comme cause de l'érysipèle, l'ulcération nasale due à l'épistaxis créant une porte d'entrée au streptocoque. Enfin, après avoir énuméré les modes de terminaison habituels des cirrhoses biliaires (ictère grave, maladies intercurrentes, hémorragies gastro-intestinales), nous avons brièvement étudié les *cirrhoses biliaires à évolution indéfinie*, dont nous avons observé quelques cas typiques, se rapprochant à cet égard des ictères chroniques simples.

Anatomie pathologique. — Nous avons d'abord analysé les *lésions macroscopiques* en montrant qu'il n'y a pas seulement hypertrophie du foie et de la rate, mais souvent aussi *hypertrophie de la plupart des organes* (pancréas, reins), et en insistant sur la fréquence et l'importance de *l'adénomégalie*. Puis nous avons fait une longue étude macroscopique des lésions du foie dans laquelle nous avons essayé de fixer les *caractères histologiques* de ces cirrhoses biliaires, en insistant d'une part sur les *altérations prédominantes des voies biliaires intra-hépatiques* (angiocholite canaliculaire souvent oblitérante avec néo-canalicules particulièrement abondants), d'autre part sur *l'intégrité de la cellule hépatique* qui résiste, s'hypertrophie, et s'hyperplasie au moins dans la majorité des cas; il est toutefois certains cas où l'on peut constater des

lésions cellulaires plus ou moins marquées. Nous avons montré qu'en étudiant l'*évolution des lésions* ou pouvait dans les cas peu avancés observer des lésions inflammatoires marquées des conduits biliaires, alors que veine-porte et artère hépatique étaient respectées; plus tard la sclérose envahit secondairement les parois veineuses et artérielles et l'espace-portite devient totale, mais cet envahissement est toujours secondaire, et même à ce degré les lésions ne sont pas superposables à celles observées dans la cirrhose veineuse; l'étude histologique amène donc à cette conclusion que l'*angiocholite est la lésion initiale*, si surtout on rapproche les faits de cirrhose biliaire commune de certains faits de cirrhose biliaire avec lithiase et de cirrhose biliaire avec abcès, dans lesquels l'origine biliaire ne saurait être mise en doute et dans lesquels on peut observer des lésions superposables aux précédentes. Nous avons enfin étudié histologiquement la rate (en mettant en relief la prédominance des altérations congestives), les ganglions, le pancréas (parfois atteint de cirrhose pancréatique), les reins ordinairement sains.

Pathogénie. — I. **Physiologie pathologique.** — L'ensemble des constatations cliniques et anatomiques que nous avons faites nous a permis de donner une explication satisfaisante de la plupart des symptômes des cirrhoses biliaires.

Après avoir montré le rôle à ce point de vue de l'état physique du foie, de la gêne de la circulation biliaire, de la gêne de la circulation portale, créant un syndrome ébauché de l'hypertension portale, de la gêne de la circulation de la veine cave inférieure, de la cholémie et de la toxi-infection, nous avons insisté sur l'état fonctionnel du foie : à l'hypertrophie et à l'hyperplasie cellulaires constatées anatomiquement correspond un fonctionnement normal et même souvent exagéré de la cellule hépatique; l'*hyperhépatie* explique la production d'un certain nombre des symptômes des cirrhoses biliaires et leur longue évolution; il ne faut pas toutefois généraliser, car il est des faits de cirrhose biliaire avec insuffisance hépatique chronique.

II. **Origine infectieuse des cirrhoses biliaires. Bactériologie.** — Après avoir rappelé les arguments cliniques et anatomiques qui militent en faveur de l'origine infectieuse des cirrhoses biliaires, nous avons groupé dix observations dans lesquelles les résultats de l'examen bactériologique furent positifs, dont quatre cas personnels; de ces *dix résultats positifs*, il résulte que l'on a trouvé divers microbes dont les deux principaux sont le colibacille d'une part, de l'autre un diplostreptocoque analogue ou identique à l'entérocoque de Thiercelin; il s'agit donc essentiellement de *germes intestinaux*. Ces résultats sont toutefois insuffisants pour permettre une conclusion trop affirmative et il convient actuellement, dans des cas analogues, de chercher, à côté des microbes aérobies, les microbes anaérobies dont les travaux de MM. Gilbert et Lippmann ont montré toute l'importance en pathologie biliaire.

III. **Voies d'apport de l'infection.** — Après avoir discuté et rejeté l'hypo-

thèse d'une *infection générale à prédominance hépato-splénique*, et celle récemment soutenue d'une *infection hépatique d'origine splénique*, nous nous sommes efforcé de défendre l'opinion émise par MM. Gilbert et Surmont d'après lesquels les *cirrhoses biliaires sont dues à une infection ascendante des voies biliaires par des germes venus de l'intestin.* Nous avons d'abord rappelé les arguments anatomiques, cliniques et bactériologiques qui viennent à l'appui de cette théorie; puis nous en avons invoqué d'autres tirés, d'une part, de la pathologie comparée et de l'étude des cirrhoses parasitaires; d'autre part, des recherches expérimentales sur les infections biliaires.

1° *Pathologie comparée. Cirrhoses parasitaires.* — Nous avons pu examiner neuf pièces de cirrhose biliaire distomateuse, dont six dues à l'obligeance de M. Cadiot (cirrhose du bœuf, du veau ou du mouton); nos examens personnels ont concordé avec ceux publiés à la même époque par MM. Cornil et Petit qui ont mis en relief la transformation fibreuse presque complète de certains territoires hépatiques, l'endo et la périvascularite extrêmement accusées, la prolifération adénomateuse des canaux biliaires, l'existence au sein du tissu conjonctif néoformé de nombreux néocanalicules biliaires. Toutefois, dans nos faits, la sclérose semblait moins avancée. A propos de ces faits, nous avons montré que le caractère des lésions est avant tout celui des lésions inflammatoires microbiennes, et que le parasite joue surtout un rôle bactérifère, en même temps qu'en obstruant les voies biliaires, il favorise l'infection biliaire ascendante; nous avons également signalé les analogies que présente la systématisation de la sclérose avec celle des cirrhoses biliaires humaines; nous avons enfin insisté sur l'existence de lésions marquées des artères et des veines, alors que le processus anatomique est indiscutablement d'origine biliaire; ces faits de cirrhoses parasitaires prouveat donc nettement la possibilité de lésions diffuses de l'espace porte à la suite d'affections primitives des voies biliaires.

2° *Expérimentation.* — Après avoir rappelé les quelques résultats obtenus notamment par MM. Gilbert et Dominici qui ont pu produire partiellement des lésions comparables à celles qui caractérisent les cirrhoses biliaires, nous avons relaté dans notre *Thèse* un certain nombre d'expériences faites par nous, qui, si elles ne nous ont pas donné de résultats pleinement démonstratifs, nous ont permis de réaliser des *splénomégalies évidentes à la suite d'infections des voies biliaires* (dans un cas la rate avait le double, dans un autre le triple du volume qu'elle avait chez un animal témoin de même portée et de même poids); elles nous ont en outre montré la possibilité de la longue persistance de l'infection microbienne expérimentale de la vésicule avec ou sans obstruction initiale des voies biliaires, et, dans ces cas, le développement de lésions plus ou moins marquées d'angiocholite chronique. Si incomplets que soient les résultats expérimentaux actuellement obtenus, ils permettent donc d'espérer qu'on pourra un jour prochain arriver à la réalisation expéri-

mentale de cirrhoses biliaires spontanées nettement caractérisées.

IV. Rôle du terrain. Prédisposition héréditaire à l'infection biliaire. — Après avoir établi que les cirrhoses biliaires sont la conséquence d'une infection, que celle-ci est une infection biliaire ascendante due à des germes venus de l'intestin, nous avons montré que l'infection biliaire chronique ne se développe et ne devient cirrhogène que chez des sujets prédisposés. Nous avons rappelé alors la série des faits qui établissent la transition entre la cholémie familiale, les ictères splénomégaliques et les cirrhoses biliaires (en insistant sur les *cirrhoses biliaires familiales* dont nous avons pu grouper un certain nombre d'exemples) ; ces maladies ont une pathogénie biliaire commune, et les conséquences variées de l'infection biliaire chronique s'expliquent d'une part par les conditions de résistance variable de chaque individu, d'autre part par la virulence plus ou moins grande des microbes agents de l'infection biliaire ascendante.

La place des cirrhoses biliaires est donc, grâce à tous ces faits, nettement établie dans le cadre des infections biliaires chroniques, et ici se vérifie la loi, générale en matière de pathologie infectieuse, d'après laquelle le terrain intervient pour régler l'apparition, la marche et les conséquences anatomiques d'une infection.

Traitement. — Sans insister sur ce chapitre, nous avons montré, d'après quelques faits personnels, qu'un traitement médical approprié (le même que celui des infections biliaires chroniques) basé sur l'emploi du régime lacté et du régime lacto-végétarien, joint à certaines cures hydrominérales, sur l'usage de quelques agents médicamenteux (salicylate, calomel, opothérapie hépatique, etc.), peut exercer une action très favorable sur l'évolution des cirrhoses biliaires. Toutefois, la guérison doit actuellement être considérée comme impossible, au moins à la période d'état de la maladie, à celle où le diagnostic est certain. Nous avons, à ce propos, discuté les résultats du traitement chirurgical, et conclu que ni le drainage des voies biliaires récemment préconisé, ni la splénectomie ne sont indiqués dans les cirrhoses biliaires constituées.

Splénomégalie dans les cirrhoses biliaires.
(Nos 34, 50.)

Nous avons spécialement étudié avec M. Gilbert les causes de la splénomégalie dans les cirrhoses biliaires, et diverses constatations cliniques, anatomiques et expérimentales nous ont permis de les entrevoir. Pour nous, en dehors du rôle possible de la cholémie chronique comme cause d'hypertrophies organiques diverses (foie, rate, reins, cœur, etc.), les causes de la splénomégalie sont ici au nombre de deux :

1° L'*infection* qui explique la splénomégalie des maladies infectieuses mais qui, dans ces dernières, réserve faite du paludisme, n'entraîne qu'une tuméfaction splénique modérée ;

2° La *congestion* qui explique, au moins pour une part prépondérante, la tuméfaction de la rate au cours des cirrhoses veineuses.

La *congestion passive* explique en grande partie l'hypertrophie splénique. Cliniquement nous avons toujours pu observer dans les cirrhoses biliaires hypersplénomégaliques le syndrome de l'hypertension portale plus ou moins nettement réalisé. L'hypertension portale restait d'ailleurs légère; aussi n'entraînait-elle ni l'hypotension artérielle, ni l'oligurie, ni la tachycardie consécutives qu'on observe dans les cirrhoses ascitiques à fort épanchement. La tuméfaction splénique ne nous a pas paru immuable, et nous l'avons vue notamment rétrocéder sous l'influence d'hémorragies gastro-intestinales abondantes. Anatomiquement nous avons constaté la prédominance des lésions congestives.

L'*infection* intervient également comme le prouvent les examens bactériologiques qui ont, au moment des poussées aiguës, révélé dans la rate la présence de microorganismes divers, notamment du colibacille. Mais les voies d'apport de cette infection sont plus difficiles à pénétrer. Il est hors de doute que l'infection vient du foie. La facilité avec laquelle la rate réagit secondairement aux angiocholites, alors même qu'elles sont légères, le rapport chronologique souvent constaté entre le développement exagéré du foie (phénomène primitif) et la splénomégalie (phénomène secondaire) sont en faveur d'une infection directe de la rate par le foie; certains faits expérimentaux que nous avons plus haut relatés plaident également en ce sens. Reste à déterminer la voie que suit cette infection pour aller du foie à la rate. Nous avons défendu l'hypothèse émise par MM. Gilbert et Fournier, d'après laquelle l'infection se rendrait du foie à la rate par la veine splénique; nous avons rappelé à ce propos tous les arguments qui plaident en faveur de cette opinion et notamment l'existence d'une congestion passive de la rate au moment de la digestion, par stase dans la veine splénique; il est facile de comprendre que dans les cirrhoses biliaires, où la stase due à la congestion passive est marquée, des microorganismes mobiles, comme le colibacille, puissent cheminer à travers la veine porte jusqu'à la rate.

Ces quelques considérations suffisent à montrer le rôle que semblent jouer par leur association la congestion passive et l'infection. Ces deux causes et surtout la congestion passive peuvent se retrouver dans des infections biliaires moins prononcées où nous avons également étudié le mécanisme de la tuméfaction splénique (splénomégalies méta-ictériques, ictères splénomégaliques).

Le doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires.
(N°s 49, 50.)

Nous avons, M. Gilbert et moi, réuni un nombre assez considérable d'observations de déformations hippocratiques des doigts au cours des

cirrhoses biliaires (40 observations dont 13 personnelles) qui nous ont permis de faire l'étude de ces déformations. Elles sont nettement en rapport avec l'affection hépatique, car les troubles respiratoires manquent ou sont insuffisants pour justifier la présence de ce trouble trophique. Il faut d'ailleurs, pour sa production, que la cirrhose soit de date ancienne; il manque ou n'est qu'ébauché dans le cas de date récente; ultérieurement, la cirrhose évoluant, la déformation peut s'accentuer davantage, et nous avons pu, dans deux cas, suivre nettement cette tranformation.

Il existe une assez grande variété dans l'aspect des doigts : doigts simplement élargis ou doigts carrés, doigts nettement hippocratiques avec ongles en verre de montre, doigts peu modifiés, mais avec ongles d'oiseau fortement recourbés, doigts hippocratiques associés au rhumatisme chronique, d'où déformation consécutive des extrémités osseuses articulaires.

Il s'agit, dans ces cas, d'un trouble trophique des parties molles, les lésions osseuses étant minimes ou nulles; la radiographie dans un cas, dans un autre l'étude directe d'un doigt prélevé à l'autopsie nous l'ont montré nettement.

La relation causale entre ces déformations et les cirrhoses biliaires n'est pas douteuse. Deux éléments pathogéniques principaux sont susceptibles d'intervenir : l'infection d'une part, la cholémie de l'autre; il est difficile de préciser quel est leur rôle respectif; il semble, toutefois, qu'un rôle important doit être attribué à la toxi-infection, et la coexistence fréquente de ces déformations avec des déformations articulaires, conséquences du rhumatisme biliaire, est en faveur de cette interprétation.

Cirrhoses biliaires et lithiase.
(N° 50.)

Sans étudier en détail la cirrhose biliaire infectieuse avec obstruction, nous avons rappelé qu'il n'y a nullement lieu d'établir une dualité absolue entre les cirrhoses biliaires infectieuses spontanées et les cirrhoses biliaires avec obstruction calculeuse, surtout depuis qu'il est établi que « tout lithiasique est un infecté des voies biliaires » (Gilbert).

Nous avons montré qu'il existait des cas de transition entre ces deux formes, tels ceux que nous avons observés dans lesquels il y a simple coexistence de l'angiocholite cirrhogène et de la cholécystite lithogène; tels, parmi ceux où il y a obstruction, ceux dans lesquels l'obstruction reste incomplète, l'infection biliaire demeure atténuée; le type classique de la cirrhose hypertrophique biliaire peut alors être observé, nous en avons groupé plusieurs cas démonstratifs; au point de vue pathogénique, ces cirrhoses biliaires, associées à la lithiase beaucoup plus que provoquées par elles, relèvent d'ailleurs du même mécanisme

que les cirrhoses biliaires communes. Lithiase et cirrhose dérivent en effet d'une même cause : infection ascendante des voies biliaires par des germes venus de l'intestin. Mais l'obstruction intervient secondairement, surtout lorsqu'elle est complète, pour imposer une orientation anatomique et clinique particulière aux lésions qui découlent de l'infection biliaire.

Cholémie familiale et lithiase.
(Nos 23, 25, 39, 58.)

En étudiant avec le professeur Gilbert la cholémie familiale, nous avons montré ses rapports avec la lithiase; chez la plupart des lithiasiques, en effet, on peut retrouver les divers signes que nous avons décrits comme étant ceux de la cholémie familiale; quelques-uns d'entre eux font même partie de la symptomatologie habituelle de la lithiase (teint bilieux, dyspepsie, troubles nerveux, etc.). Tout ne se borne donc pas dans la lithiase à l'affection vésiculaire, et l'infection originelle, loin de limiter ses effets à la vésicule, agit également sur les conduits biliaires intra-hépatiques; si elle y reste souvent latente, elle peut parfois être le point de départ d'accidents angiocholitiques graves. Aussi, dans la lithiase biliaire, est-ce tout à la fois la lésion biliaire intra-hépatique, et la lésion vésiculaire que doit viser le traitement.

Cholémie familiale et cirrhoses alcooliques.
(No 73.)

La cholémie simple familiale ne constitue pas seulement la condition prédisposante fondamentale aux cirrhoses biliaires et aux diverses affections composant la famille biliaire. On la retrouve également à l'origine d'autres affections du foie, et notamment des cirrhoses veineuses.

Chez la plupart des malades atteints de cirrhose alcoolique que nous avons suivis avec M. Gilbert, nous avons pu mettre en évidence l'existence antérieure de la cholémie simple familiale; chez ces malades le teint jaune ne datait pas, en effet, du début de la cirrhose, mais remontait à l'enfance. Ils avaient eu, bien antérieurement aux premiers signes de cirrhose, divers signes de cholémie familiale (épistaxis, migraines, dyspnée, etc.); dans leur famille, on retrouvait plus ou moins au complet des signes permettant d'affirmer l'existence de la cholémie familiale ou d'une autre affection des voies biliaires. Anatomiquement, l'association possible avec la lithiase vésiculaire, l'existence pour ainsi dire constante de lésions des voies biliaires intra-hépatiques sur les coupes de foies atteints de cirrhoses alcooliques, enfin la fréquence des lésions associées du pancréas et de l'appendice montrent bien que ces cirrhoses ne se développent que sur un terrain spécial; ce terrain est le

même que celui des affections biliaires que nous avons décrit sous le nom de terrain biliaire. On comprend, étant donnée la parenté embryologique de la cellule hépatique et de la cellule des conduits biliaires, qu'une même influence héréditaire puisse s'exercer sur les deux ordres de cellules; tandis que les cellules des conduits biliaires permettent aisément l'infection biliaire ascendante, d'où angiocholite plus ou moins grave, les cellules hépatiques peuvent être touchées facilement par un poison comme l'alcool.

On peut d'ailleurs constater l'existence antérieure de la cholémie familiale non seulement lors des cirrhoses veineuses, mais aussi dans les cancers primitifs du foie, et même dans certains kystes hydatiques du foie comme nous le montrerons prochainement avec M. Gilbert.

Ictère simple du nouveau-né.

(Nos 43, 57.)

La majorité des auteurs qui ont étudié l'ictère, dit idiopathique, du nouveau-né, ont conclu à son origine hémaphéique, sans faire toutefois d'examen méthodique du sérum. Aussi nous a-t-il paru utile de profiter des ressources du service de notre maître le professeur Hutinel, pour reprendre la question. Or, l'examen du sérum chez vingt nouveau-nés atteints d'ictère nous a toujours montré dans le sérum une forte proportion de pigments biliaires vrais, donnant une réaction de Gmelin très précoce et intense, plus marquée que celle du sérum de beaucoup d'ictériques adultes. La teinte jaune de la peau dans l'ictère des nouveau-nés est donc la conséquence de la présence des pigments biliaires dans le plasma sanguin, *il s'agit d'un ictère biliphéique.*

La recherche des pigments biliaires dans l'urine ne donne néanmoins même par l'emploi de la réaction de Salkowski que des résultats le plus souvent négatifs. La réaction de Hay est parfois légèrement positive, décelant vraisemblablement le passage des acides biliaires, mais le même phénomène s'observe chez le nouveau-né sous l'influence des causes les plus diverses.

L'acholurie à peu près constante s'explique probablement par un arrêt des pigments biliaires au niveau du rein, dû sans doute au fonctionnement encore imparfait du rein du nouveau-né; et si l'urobilinurie n'existe qu'exceptionnellement, c'est sans doute que le rein n'a pas encore acquis le pouvoir réducteur qu'il possède chez l'adulte; l'imperméabilité rénale du nouveau-né est d'ailleurs temporaire, car dès le troisième mois, comme nous l'avons constaté, un ictère infectieux de moyenne intensité peut s'accompagner de cholurie manifeste.

La cause de l'ictère idiopathique du nouveau-né est difficile à fixer. Peut-être s'agit-il simplement de l'exagération de la cholémie physiologique que nous étudions d'autre part. Nous sommes toutefois porté à penser, en nous basant sur divers arguments étiologiques et cliniques,

que cet ictère frappant surtout les nouveau-nés débiles, indique un léger degré d'infection des voies biliaires se produisant facilement dans les jours qui suivent la naissance.

Mélanodermies d'origine biliaire.

(N° 51 et *These* de MICHEL [1].)

La cholémie joue un rôle considérable dans la production d'un grand nombre de mélanodermies, généralisées ou localisées, spontanées ou provoquées. C'est l'observation de nombreux cas de cholémie familiale ou de maladies diverses du foie, entraînant la présence de pigments biliaires dans le sérum sanguin, qui nous a amenés, mon maître M. Gilbert et moi, à cette conclusion.

Nous avons noté chez nos malades avec une fréquence particulière la présence sur les téguments et particuliérement sur la face de nævi pigmentaires divers (notamment de grains de beauté), de taches de rousseur, de taches biliaires tantôt isolées, tantôt ayant l'aspect d'une pigmentation périoculaire (lunette pigmentaire), tantôt constituant un véritable masque (masque biliaire); le masque de la grossesse et les diverses pigmentations gravidiques (ligne brune abdominale, pigmentation des seins) semblent souvent influencés par la cholémie. D'autres fois, la pigmentation est diffuse; dans ces cas elle peut donner au visage l'aspect gris terreux habituel chez les cirrhotiques, et parfois elle simule la mélanodermie addisonienne.

Dans un autre groupe de faits, la cause occasionnelle de la pigmentation est plus nette, mais le rôle de la cholémie n'en est pas moins évident. Nous avons constaté, chez des cholémiques, la présence de pigmentations consécutives à la chaleur, au grattage, à l'application de vésicatoires, etc. De même, nous avons pu mettre en relief le rôle de la cholémie dans certaines pigmentations consécutives aux dermatoses, dans les mélanodermies phtiriasiques, dans les mélanodermies d'origine médicamenteuse (arsenic, antipyrine). Le rôle de la cholémie est enfin hors de doute dans certains cas d'ictère noir; dans un cas remarquable suivi par nous, il s'agissait d'un ictère chronique à poussées successives, remontant à la naissance; la pigmentation, généralisée et remarquablement intense, commençait après chaque poussée d'ictère, et disparaissait lorsque l'ictère avait lui-même disparu. Les pigmentations des muqueuses sont exceptionnelles mais peuvent s'observer dans certains cas.

L'examen histologique, pratiqué dans quatre cas, a montré l'exagération de la pigmentation épidermique normale; les cellules de la couche basale de l'épiderme étaient bourrées de granulations pigmentaires noires; celles-ci étaient encore abondantes dans les couches plus

[1] Michel. Les mélanodermies d'origine biliaire. *Thèse* de Paris, 1902.

superficielles du corps muqueux de Malpighi, puis disparaissaient complètement; les amas pigmentaires dermiques faisaient presque entièrement défaut. Les granulations pigmentaires n'ont pas donné les réactions du pigment ocre et paraissent en tout semblables aux granulations de mélanine du pigment normal.

Dans ces mélanodermies d'origine biliaire, le rôle de la cholémie est hors de doute; elle n'agit pas seulement en excitant la fonction pigmentaire de l'épiderme, elle paraît surtout intervenir en apportant aux cellules épidermiques le pigment aux dépens duquel elles peuvent former la mélanine. Suivant l'activité de ces cellules, suivant l'intensité et l'ancienneté de la cholémie, la pigmentation est plus ou moins marquée, apparaît spontanément ou est provoquée par une cause accidentelle (chaleur, grattage, vésicatoire, etc.). On peut d'ailleurs concevoir cette exagération de la fonction pigmentaire de l'épiderme comme un moyen de défense opposé à la cholémie. Le pigment biliaire circulant est ainsi fixé et transformé. Il y a même lieu de se demander si, dans la pigmentation normale de la peau, la cholémie physiologique n'intervient pas de la même manière. On doit enfin rapprocher les mélanodermies substituées à l'ictère de l'urobilinurie substituée à la cholurie, et, comme elles, révélatrice de la cholémie. Ces deux ordres de symptômes montrent le rôle important que jouent la peau d'une part, le rein de l'autre dans l'élimination et la transformation des pigments biliaires contenus dans le sang.

Urticaire et prurigo d'origine biliaire.
(N° 56.)

Dans la pathogénie de l'urticaire et des diverses variétés de prurigo, il faut, selon nous, faire jouer un rôle beaucoup plus important qu'on ne l'a fait jusqu'ici à la cholémie.

Les très nombreux faits que nous avons observés avec M. Gilbert nous ont montré que presque toujours l'urticaire est d'origine biliaire. Quelle que soit la cause alimentaire incriminée par les malades, on retrouve facilement chez ceux-ci les signes révélateurs de la cholémie, décelée, en outre, par l'examen du sérum. Si donc les causes ordinairement invoquées à l'origine de l'urticaire sont valables comme causes occasionnelles, c'est la cholémie qui nous semble la cause prédisposante la plus importante, et, selon nous, nécessaire dans presque tous les cas.

Les prurigos prêtent aux mêmes remarques. Dans deux cas de prurigo de Hébra, nous avons pu facilement mettre en évidence le rôle de la cholémie, décelée tant par les symptômes associés que par l'examen du sérum. Selon nous, cette pathogénie biliaire doit, sans doute, être invoquée également pour les cas de prurigo dont l'étiologie est actuellement mal connue.

Dyspepsie biliaire.
(Nos 36, 50, 58.)

Dans nos études sur les cirrhoses biliaires ou sur la cholémie simple familiale, nous avons à maintes reprises analysé, avec le professeur Gilbert, les caractères des troubles dyspeptiques présentés par nos malades. Les symptômes subjectifs, la recherche de l'état du chimisme gastrique faite dans un assez grand nombre de cas nous ont montré la symptomatologie habituelle de la *dyspepsie hyperpeptique*, constatation qui concorde avec celle du professeur Hayem dans les cirrhoses biliaires. De l'analyse des faits et de l'enquête étiologique, nous avons conclu que, dans tous ces cas, la dyspepsie était secondaire à l'affection biliaire. Aussi avons-nous adopté les mots de dyspepsie biliaire pour désigner ces faits.

Quant au mécanisme suivant lequel se produit la dyspepsie, nous n'avons pu le préciser. Est-ce la présence de la bile qui exerce directement une action sur la muqueuse gastrique? ou bien n'est-ce pas par son action sur le système nerveux que la cholémie provoquerait le trouble dyspeptique? Faut-il incriminer la toxi-infection dépendant de l'existence même de l'angiocholite, agissant soit sur le système nerveux, soit directement sur l'estomac? Ne peut-on se demander encore si, dans les cirrhoses biliaires, dans la cholémie familiale et dans tous les états s'accompagnant de cholémie chronique, la fréquence de la dyspepsie hyperpeptique ne serait pas, du fait de la cholémie, due à l'hyperplasie de la muqueuse s'accompagnant d'un fonctionnement excessif? Cette dernière hypothèse s'appuie sur les constatations qui montrent, lors de cholémie chronique, une hypertrophie marquée non seulement du foie, mais de la plupart des organes, les éléments anatomiques eux-mêmes étant augmentés de volume (telle l'hypertrophie globulaire mentionnée dans l'ictère par M. Vaquez). Seules des recherches anatomiques et expérimentales, que nous comptons entreprendre, permettront d'élucider cette question pathogénique.

Le pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire.
(Nos 56, 67.)

Nous avons décrit avec le professeur Gilbert un syndrome rappelant de très près l'ulcère stomacal et dû à la superposition, chez les malades appartenant à la famille biliaire, de douleurs stomacales dues à la dyspepsie hyperpeptique, et d'hématémèses relevant de l'hypertension portale. Chez la plupart des malades que nous avons observés, le diagnostic d'ulcère stomacal avait été à tort porté; la confusion est d'autant plus facile que l'affection des voies biliaires, s'il s'agit par exemple de cholémie familiale, est souvent elle-même méconnue. Pour-

tant il n'y a pas ulcère au sens que l'on donne d'ordinaire à ce mot, mais *varice ulcérée*, comme le prouvent les constatations cliniques et anatomiques que nous avons faites. Le diagnostic clinique peut, d'ailleurs, être fait. Les douleurs, en effet, même si elles sont précoces, ne sont pas immédiates après les repas; les hématémèses, si elles sont abondantes, sont constituées par du sang veineux rouge foncé, et non du sang artériel. L'examen objectif peut révéler une hypertrophie hépatique et surtout une hypertrophie splénique, susceptible de rétrocéder au moment des hémorragies, et qui montre bien le rôle de l'hypertension portale dans la production de celles-ci. Enfin on peut relever divers symptômes révélateurs de la cholémie, soit chez le malade examiné, soit chez ses parents, et l'examen du sérum permet, joint à tous ces éléments, d'éviter de confondre avec l'ulcère stomacal vrai ce pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire dont l'existence est loin d'être exceptionnelle; nous l'avons, en effet, rencontré soit au cours de la cholémie familiale, soit au cours d'affections plus marquées des voies biliaires (splénomégalie méta-ictérique, cirrhoses biliaires, etc.). Il nous a permis de préciser avec M. Gilbert les accidents qui traduisent l'hypertension portale; à côté des faits où l'on observe au complet le syndrome d'hypertension portale, il en est d'autres où l'hypertension ne se traduit pas, où un des éléments de ce syndrome est prédominant ou même existe seul; tantôt ce sont les hémorragies gastro-intestinales, tantôt c'est la splénomégalie, tantôt encore ce sont les hémorroïdes; il y a donc des *hypertensions portales partielles* comparables aux asystolies partielles et dont la connaissance est capitale au double point de vue clinique et pathogénique.

Les flux bilieux dans la cholémie familiale.
(N° 54.)

Parmi les symptômes qui peuvent révéler la cholémie familiale, l'un des plus significatifs est l'existence de flux bilieux. Ces flux bilieux peuvent survenir à l'état isolé, sans autres symptômes concomitants. Il s'agit ordinairement de vomissements bilieux, parfois aussi de flux bilieux intestinaux. Ces flux bilieux apparaissent à dates irrégulières, ou d'autres fois sont périodiques. Ils peuvent, lorsqu'il s'agit de vomissements bilieux, s'accompagner de décoloration temporaire des matières fécales.

A côté des *flux bilieux simples*, on peut en observer qui s'accompagnent de phénomènes précurseurs dont le plus important est la migraine (*migraines avec flux bilieux*); un autre type clinique est caractérisé par la coexistence des flux bilieux avec des *douleurs abdominales* plus ou moins violentes, *hépatalgiques* ou *splénalgiques*, et avec des phénomènes généraux fébriles qui peuvent être fort intenses. Ces derniers faits se rapprochent de ceux décrits sous le nom de *vomissements*

périodiques ou *cycliques* de l'enfance, et dont l'étiologie est encore mal précisée. Dans tous les faits que nous avons observés avec M. Gilbert, il a été facile de mettre en évidence la cholémie familiale, d'une part par l'examen du sérum, d'autre part par la présence d'autres symptômes secondaires associés aux flux bilieux. Ces flux bilieux, dont il est impossible de nier la relation étiologique étroite avec la cholémie familiale, en constituent un signe révélateur important. Nous les avons, à propos de leur pathogénie, considérés comme étant souvent un symptôme favorable, un phénomène défensif grâce auquel la bile formée en excès est rejetée au dehors, cette chasse biliaire facilitant en outre la désinfection de l'arbre biliaire.

La psychologie des cholémiques.

(N° 69.)

Nous avons pu, chez de nombreux sujets, analyser avec le professeur Gilbert l'état mental des cholémiques, qui, alors même que les troubles psychiques ne sont pas chez eux prédominants, présente des traits spéciaux.

Souvent la cholémie paraît exercer une *action excitante* et plutôt favorable sur le fonctionnement cérébral. L'activité intellectuelle est vive, la volonté est tenace et va droit au but. Fréquemment toutefois le caractère est facilement emporté; les cholémiques sont irritables, agités, d'une nervosité extrême. Ils ont une *hyperexcitabilité cérébrale* que nous avons rapproché de l'hyperexcitabilité périphérique, se manifestant chez eux du côté de la peau (chair de poule) ou des nerfs et des muscles (hyperexcitabilité mécanique ou électrique). Dans bien des cas ils ont pourtant déjà, malgré leur apparence de santé, une tendance à la tristesse qui les empêche d'être satisfaits du présent, les laisse inquiets pour l'avenir. Cette tendance peut s'exagérer, et, après une période plus ou moins longue d'excitation cérébrale, les malades présentent des symptômes de *dépression nerveuse*.

Tantôt alors domine une *tendance à la tristesse et aux idées noires*, s'exaspérant sous l'influence de causes variables, et pouvant créer un véritable dégoût de la vie (*tædium vitæ*), les malades allant parfois jusqu'au suicide. Tantôt ces cholémiques sont surtout *hypocondriaques*, se croient sans cesse malades et sont souvent considérés comme des malades imaginaires. Tantôt enfin, tout en redoutant la mort, ils en arrivent parfois à la désirer et à avoir des *idées de suicide*. A cette tendance mélancolique se joignent souvent des modifications de la volonté qui reste incertaine et hésitante, et du caractère qui devient mou, apathique, sans énergie.

C'est à la cholémie même que semble dû cet état mental spécial, observé tant chez les sujets atteints de cholémie familiale que chez ceux qui souffrent de maladies biliaires plus accusées. Suivant son intensité et

son ancienneté, suivant la résistance individuelle du système nerveux, la cholémie provoque tantôt des symptômes d'excitation cérébrale, tantôt des symptômes de dépression. Cette double action d'une même cause est analogue à celle que l'on observe dans certaines intoxications, telles que l'alcoolisme et la morphinomanie. Lorsque, chez des cholémiques, l'état de dépression cérébrale s'accentue, il peut devenir prédominant et réaliser les diverses formes de la neurasthénie et de la mélancolie d'origine biliaire.

La neurasthénie biliaire.
(N° 70.)

Nous avons avec M. Gilbert observé un grand nombre de cas de neurasthénie, considérés comme des cas de neurasthénie gastrique ou de neurasthénie primitive, et dans lesquels nous avons pu mettre en relief l'origine biliaire.

Il s'agit en effet de malades atteints de cholémie familiale ou d'une autre des affections de la famille biliaire et présentant des antécédents héréditaires à la fois biliaires et névropathiques. La neurasthénie se traduit chez ces malades par une *lassitude* presque constante, une *incapacité de travail* parfois absolue, une *aboulie* plus ou moins complète : elle s'accompagne souvent de migraine et notamment de migraine ophtalmique, de somnolences, de névralgies diverses, parfois même d'impuissance génitale. Elle affecte en outre une allure un peu spéciale du fait de la tendance à la tristesse souvent marquée qui en fait une *neurasthénie à forme mélancolique*. Les malades ont également des troubles dyspeptiques, sont sujets à la constipation, à l'entérite membraneuse, aux douleurs articulaires, etc. Ils ont souvent le teint cholémique avec ou sans pigmentations surajoutées, ils présentent parfois des troubles objectifs du côté du foie et de la rate, ils ont en général de l'urobilinurie ; enfin l'examen du sang montre chez eux une cholémie plus ou moins marquée. On peut donc facilement reconnaître chez eux, pour peu qu'on pense à la rechercher, l'existence de la cholémie, et l'histoire de la maladie montre que l'affection biliaire est bien antérieure aux symptômes nerveux. Il est par suite vraisemblable que, jointe à la prédisposition nerveuse du sujet, elle joue un rôle capital dans la production de la neurasthénie. Le traitement justifie d'ailleurs cette hypothèse, et c'est en agissant d'abord sur la maladie des voies biliaires, puis sur l'état névropathique, et non sur celui-ci seulement, que l'on peut, dans bien des cas, obtenir, sinon la guérison de la maladie causale, du moins la disparition temporaire ou définitive des symptômes neurasthéniques.

L'origine biliaire de la mélancolie.
(N° 71.)

La nature de la mélancolie reste encore obscure, malgré les très nombreux travaux qui lui ont été consacrés. Séparée de la neurasthénie et des états mélancoliques secondaires, elle est en général considérée comme une maladie autonome, mais d'origine le plus souvent indéterminée. Or, les recherches que nous avons poursuivies avec MM. Gilbert et Colollian sur plus de cinquante cas de mélancolie, tant en ville qu'à l'hôpital, ont établi que celle-ci est presque toujours, sinon toujours, liée à une affection des voies biliaires entraînant la cholémie.

L'enquête étiologique, lorsqu'elle est possible, peut révéler, tant chez le malade que chez ses ascendants, l'existence d'antécédents biliaires (ictère passager ou permanent, coliques hépatiques, signes révélateurs de la cholémie). L'examen clinique montre, en même temps que les symptômes de la mélancolie (*mélancolie hypocondriaque*, *mélancolie anxieuse*, *mélancolie stupide*, *mélancolie intermittente*, *etc.*), des symptômes nombreux dus à la cholémie familiale et dont quelques-uns avaient d'ailleurs frappé les observateurs. Le facies est souvent pâle, mat ou jaune, les pigmentations sont fréquentes, les phénomènes dyspeptiques et la constipation sont habituels; la bradycardie n'est pas rare, les urines sont fréquemment urobiliniques et quelquefois choluriques; si l'on recherche l'état du sérum, il est ordinairement assez riche en pigments biliaires. Dans un cas de mélancolie anxieuse observé par nous, la malade, dont la cholémie était évidente, mourut en hépatique, dans le coma hypothermique, et l'examen histologique du foie montra des lésions très prononcées des voies biliaires et du parenchyme hépatique (angiocholite chronique avec espace portite et stéatose périportale accusée).

Le rôle des affections des voies biliaires dans la production des troubles mentaux de la mélancolie nous semble donc capital, et c'est cette notion de l'origine biliaire de la mélancolie qui doit guider le traitement, visant d'abord la maladie biliaire causale, et ensuite seulement l'état nerveux.

Hémorragies et cholémie familiale.
(N°s 33, 47, 50 et *Thèse* de VAREILLAUD[1].)

A diverses reprises, nous sommes revenus, M. Gilbert et moi, sur le rôle fondamental de la cholémie familiale et des autres affections composant la famille biliaire dans la production d'hémorragies diverses

1. Vareillaud. De l'ictère acholurique hémorragipare et des hémorragies au cours de l'ictère acholurique. *Thèse* de Paris, 1901.

souvent fort abondantes. C'est ainsi que nous avons relevé, avec une fréquence extrême, l'existence d'épistaxis de croissance chez nos malades, si bien que *tout sujet atteint d'épistaxis de croissance doit être, selon nous, considéré comme atteint de cholémie.* Nous avons de même noté l'existence de gingivorragies, de ménorragies, de fausses hémoptysies, de gastrorragies, de métrorragies, de purpura, etc.; ainsi se constitue parfois une véritable *forme hémorragique de la cholémie familiale* qui, selon nous, comprend la plupart des faits jusqu'ici qualifiés d'*hémophilie*; plusieurs de nos cas étaient, à cet égard, démonstratifs. Désormais, en présence d'hémorragies abondantes, il faudra toujours penser à la cholémie familiale comme à une des principales causes susceptibles de les produire. Mais la cholémie familiale n'est pas seule en cause, et il faut faire en outre intervenir, pour expliquer les hémorragies, la prédisposition individuelle; l'abondance des hémorragies est, en effet, loin d'être proportionnée à la quantité des pigments biliaires contenus dans le sérum. Cette remarque n'enlève rien, d'ailleurs, au rôle pathogénique capital de la cholémie familiale et des diverses affections de la famille biliaire, et c'est en la visant par un traitement approprié que l'on peut souvent voir disparaître les hémorragies.

Fièvre biliaire.
(N°s 15, 16, 39, 50, 58.)

L'étude de la fièvre dans les infections biliaires aiguës ou chroniques nous a mené avec M. Gilbert à diverses constatations intéressantes. C'est ainsi qu'à côté du type commun des cirrhoses biliaires, où la fièvre ne survient que par poussées, nous avons pu observer des cas où la fièvre, d'ailleurs irrégulière dans son allure est quotidienne. Ces *formes fébriles* peuvent durer fort longtemps, tel le cas que nous avons publié où la fièvre fut à peu près constante pendant cinq ans.

Nous avons également constaté à plusieurs reprises, dans des cas d'angiocholite aiguë ou chronique anictérique, de cholémie familiale, ou d'autres affections biliaires, une *fièvre inverse* à maxima matinaux, à minima vespéraux; dans certains cas même, la température tout en restant normale peut affecter ce type inverse.

Enfin nous avons observé des accès de *fièvre intermittente hépatique simulant les accès de fièvre paludéenne*, sans que rien dans l'étiologie justifie cette hypothèse, et dans lesquels l'origine biliaire de l'accès fébrile, pourtant certaine, était fréquemment méconnue en raison de la latence de l'affection biliaire causale (cholémie familiale).

Rhumatisme biliaire.
(N°s 39, 49, 50, 58.)

A diverses reprises, nous avons signalé les douleurs articulaires qui peuvent accompagner les affections des voies biliaires, notamment les

cirrhoses biliaires et la cholémie familiale, où nous avons pu souvent les observer. Tantôt il s'agit de simples *arthralgies* ou de *myalgies*, tantôt d'*arthrites mono ou poly-articulaires*, *aiguës*, *subaiguës* ou *chroniques*, pouvant donner lieu à des *déformations* permanentes des extrémités osseuses. Dans le groupe des pseudo-rhumatismes infectieux il convient donc de faire une place au *rhumatisme biliaire*, c'est-à-dire aux manifestations articulaires consécutives aux infections biliaires, et elles-mêmes d'ordre toxi-infectieux ; son importance est d'ailleurs considérable, puisque, comme nous le montrerons très prochainement avec M. Gilbert, un certain nombre de cas de rhumatisme articulaire aigu franc doivent être considérés comme des rhumatismes à porte d'entrée biliaire.

La néphrite biliaire.

(Nos 17, 30, et *Thèse* de Duchesne [1].)

Parmi les complications des angiocholites microbiennes, une place importante doit être faite aux lésions du rein. Nous avons, à deux reprises, étudié celles-ci avec notre maître le professeur Gilbert. Plusieurs faits suivis par nous nous ont en effet montré la possibilité de *néphrites graves* à la suite d'angiocholites aiguës ; c'est ainsi que dans un cas d'angiocholite suppurée anictérique, il y eut une albuminurie massive atteignant 20 et 30 grammes par vingt-quatre heures, qui disparut presque sous l'influence du drainage vésiculaire opératoire. Mais, à côté de ces déterminations graves, il peut y avoir des complications rénales plus légères, telles que les *albuminuries intermittentes* ou *continues* que nous avons notées dans la cholémie familiale. Parmi les complications des angiocholites aiguës ou chroniques, suppurées ou non, accompagnées ou non de lithiase, avec ou sans ictère, il convient donc de faire une place à la néphrite biliaire distincte de l'albuminurie due à l'ictère. Ce n'est pas, en effet, la cholémie qui ici semble produire la néphrite, et celle-ci peut se rencontrer dans des angiocholites anictériques, où la cholémie fait défaut; pour nous, ces néphrites biliaires légères ou graves sont d'origine toxi-infectieuse, et c'est l'infection biliaire qui en est le point de départ. Elles jouent d'ailleurs en pathologie un rôle beaucoup plus considérable qu'on ne le croit généralement, et certains faits observés par nous prouvent que de nombreux cas classés sous l'étiquette de mal de Bright ont en réalité une origine biliaire. Les infections biliaires peuvent à ce point de vue comme à beaucoup d'autres être rapprochées des infections appendiculaires.

Les néphrites avec albuminurie ne sont pas les seules conséquences de l'infection biliaire du côté du rein, et à plusieurs reprises nous avons constaté l'apparition de crises d'*hémoglobinurie paroxystique* chez des

1. Duchesne. La forme rénale de l'ictère acholurique simple. *Thèse* de Paris, 1900.

roxystique chez des cholémiques, tantôt sans lésion rénale antérieure, tantôt coexistant avec une crise de colique néphrétique.

Les pleurésies biliaires.

(Nos 42, 53 et *Thèse* de CARLET[1].)

Parmi les complications à distance que peuvent entraîner les infections biliaires aiguës ou chroniques, la pleurésie doit occuper une place importante, et nous en avons rapporté, M. Gilbert et moi, quelques observations démonstratives. Ces pleurésies se rencontrent dans toutes les modalités de l'infection biliaire. Les angiocholécystites aiguës catarrhales peuvent entraîner la pleurésie; c'est ainsi que nous l'avons constatée dans l'ictère catarrhal, soit pendant l'évolution même de celui-ci, soit alors qu'il est en apparence terminé (*pleurésies para-ictériques* et *pleurésies méta-ictériques*). Les conditions étiologiques dans lesquelles surviennent ces pleurésies, leur siège ordinaire à droite, le caractère bilieux de l'épanchement, les résultats négatifs de l'inoculation au cobaye permettent de séparer ces pleurésies des pleurésies tuberculeuses. Dans les angiocholécystites aiguës suppuratives, les complications pleurales, quoique rarement signalées, existent et présentent divers degrés de gravité, en relation avec l'infection biliaire causale, qu'il y ait ou non obstruction calculeuse favorisant la suppuration des voies biliaires. Tantôt la pleurésie survient sans aucune effraction du diaphragme, tantôt elle résulte d'une inoculation directe de la plèvre à travers le diaphragme perforé. La pleurésie peut enfin s'observer au cours des angiocholécystites chroniques simples, lithogènes ou cirrhogènes; nous l'avons notée dans la cholémie simple familiale, l'ictère chronique simple, la cirrhose biliaire; c'est ordinairement une pleurésie sèche, exceptionnellement une pleurésie avec épanchement. Enfin, dans la lithiase biliaire, la pleurésie peut survenir au décours de la colique hépatique; mais si elle peut vraisemblablement être due aux germes de l'infection biliaire, elle peut aussi, comme dans un de nos cas, avoir été simplement provoquée par la colique hépatique agissant à la manière d'un traumatisme, et être en réalité due à la tuberculose.

Au point de vue pathogénique, ces pleurésies, que nous avons rapprochées des pleurésies appendiculaires décrites par le professeur Dieulafoy, paraissent, comme elles, de gravité différente, suivant la gravité de l'infection causale; comme elles, elles siègent le plus souvent à droite. Si, dans certains cas, l'on peut invoquer une propagation par voie sanguine, il semble que, plus souvent, elles résultent d'une propagation plus directe par voie lymphatique à travers le diaphragme. La pathogénie de ces pleurésies est donc analogue à celle invoquée par MM. Gilbert et Garnier pour expliquer la symphyse péricardo-périhépa-

1. Carlet. Les pleurésies biliaires. *Thèse* de Paris, 1901.

tique et l'apparition de pleurésies ou de péricardites au cours des pyopérihépatites. Dans un dernier ordre de faits enfin, elles résultent d'une inoculation directe par effraction.

Quelle que soit d'ailleurs la pathogénie de ces pleurésies biliaires, elles représentent un groupe important de pleurésies non tuberculeuses qui vient s'ajouter à celles déjà connues (pleurésies pneumococciques, pleurésies typhoïdiques, pleurésies rhumatismales, etc.), et elles méritaient une description spéciale parmi les complications des infections biliaires aiguës et chroniques.

Angine de poitrine biliaire.
(N° 72.)

Parmi les causes toxi-infectieuses de l'angine de poitrine, une place doit être faite aux infections biliaires, au cours desquelles on peut voir survenir un syndrome angineux typique. Les affections des voies biliaires qui peuvent lui donner naissance sont très variables. Nous l'avons avec M. Gilbert rencontré dans certains cas d'angiocholite fébrile traduisant une infection biliaire accusée, et également dans des cas où l'infection biliaire reste légère, comme bon nombre de cas de cholémie simple familiale et certains faits de lithiase biliaire. Nous l'avons enfin vu apparaître dans un cas de cirrhose biliaire. L'angine de poitrine peut avoir tous les caractères de l'angine grave et rappeler celle que l'on a si souvent attribuée à la sténose coronarienne, et qui est due en réalité à la névrite du plexus cardiaque, comme l'ont montré MM. Gilbert et Garnier. Elle peut être légère, et s'accompagner de symptômes d'ordre névropathique, étant moins due à l'affection biliaire même qu'à la neurasthénie biliaire secondaire; elle semble alors relever d'un simple trouble fonctionnel du plexus cardiaque; mais même dans ces cas, les symptômes peuvent être assez intenses pour faire croire à tort à une angine organique. L'angine de poitrine biliaire est relativement fréquente et le rôle de la toxi-infection biliaire peut être rapproché de celui de certaines infections générales, telles que la grippe et le paludisme, souvent incriminées dans la production de l'angine de poitrine.

Cholécystite calculeuse. Perforation.
Présence de microbes anaérobies dans le pus.
(N° 2.)

Nous avons relaté avec M. Zuber une observation de cholécystite calculeuse chez une malade atteinte de lithiase biliaire (avec fièvre typhoïde ancienne); cette cholécystite fut suivie, du fait de la perforation de la vésicule, d'une péritonite localisée à pus fétide qui entraîna rapidement la mort. En dehors de divers points cliniques et anatomiques

qui nous ont permis de rapprocher cette cholécystite perforante de certaines appendicites perforantes, l'intérêt de cette observation réside dans l'examen bactériologique du pus qui montra la prédominance des microbes anaérobies; il se superposait donc à celui de nombreux pus d'appendicites, montrant ici comme là l'importance des microbes anaérobies, dont le rôle dans le microbisme normal et pathologique des voies biliaires a été récemment démontré par MM. Gilbert et Lippmann.

Coexistence de l'infection biliaire avec d'autres infections. La diathèse d'auto-infection et tes polycanaliculitea microbiennes.
(N° 65.)

Nous avons dit au début de cet exposé que la diathèse biliaire n'était que le cas particulier d'une loi plus générale, d'après laquelle certains sujets sont prédisposés aux auto-infections des muqueuses et des conduits glandulaires (*diathèse d'auto-infection*). Nous avons récemment, avec M. Gilbert, donné une description d'ensemble de cette diathèse qui permet d'expliquer *l'association des angiocholites avec l'appendicite*, dont depuis trois ans nous avons maintes fois dit la fréquence), et avec diverses autres infections glandulaires.

Cliniquement, nous avons suivi un grand nombre de malades atteints d'infection biliaire chronique et présentant en même temps des parotidites, des stomatites, des angines, des sinusites, des périostites alvéolo-dentaires, ayant une disposition spéciale aux furoncles, aux coryzas, aux otites, aux dacryocystites, etc.; enfin et surtout, nous avons souvent soit chez un même sujet, soit chez divers membres d'une même famille, observé la *coïncidence de l'appendicite et de la cholémie familiale ou d'une autre forme d'infection biliaire chronique* (*lithiase biliaire* notamment).

Anatomiquement, nous avons eu la confirmation de ces faits, en trouvant, à l'autopsie de sujets morts de maladies des voies biliaires avérées, des lésions simultanées de l'appendice, des voies biliaires, du pancréas, etc. Un fait particulièrement suggestif concerne un sujet atteint de cholémie familiale et mort de rhumatisme articulaire aigu, chez lequel on put simultanément mettre en relief des lésions d'angiocholite chronique avec, en certains points, oblitération complète des voies biliaires, une cirrhose pancréatique péri-acineuse avec lésions marquées des conduits excréteurs, une appendicite folliculaire hypertrophique, bien que foie, pancréas et appendice aient paru sains à l'état normat. Dans d'autres faits, concernant des sujets morts de maladies biliaires diverses, nous avons trouvé des lésions appendiculaires et pancréatiques marquées, et inversement, chez des malades morts d'appendicite, le foie présentait histologiquement des lésions nettes d'angiocholite chronique.

Ces cas de polycanaliculites chez un même sujet ne peuvent se com-

prendre que par une prédisposition spéciale. A l'état normal, malgré l'énorme quantité de microbes que contient le tube digestif, ceux-ci n'envahissent pas ses parois et ne remontent que sur une faible étendue dans les conduits glandulaires qui viennent s'y ouvrir. Du fait de la prédisposition mise en lumière par nous, chez de nombreux sujets, l'infection cesse d'être *vestibulaire* et *cavitaire*. Elle envahit la paroi du tube digestif, elle remonte à l'intérieur des conduits glandulaires. Dans ces conduits, elle ne va pas seulement plus loin, elle est en même temps plus profonde, et devient *pariétale*, déterminant ces polycanaliculites constatées par nous. Ainsi réalisée, elle a des conséquences variables suivant les réactions défensives qui lui sont opposées et suivant la virulence des germes envahisseurs.

Les canaliculites peuvent, suivant les cas, rester purement *catarrhales* ou devenir *pyogènes* (suppurations biliaires, pancréatiques, appendiculaires, parotidiennes, etc.), *lithogènes* (lithiases biliaire, pancréatique, appendiculaire, salivaire, intestinale), *cirrhogènes* (cirrhoses biliaire, pancréatique, salivaire, sclérose appendiculaire, etc.). La résistance à l'infection peut encore se manifester par certains symptômes comme les flux bilieux observés au cours des angiocholites chroniques.

De toutes les infections glandulaires ainsi réalisées, l'infection biliaire est la plus importante en raison de l'organe frappé et des multiples conséquences que ces lésions entraînent; aussi avons-nous spécialement insisté sur ses diverses formes (famille biliaire) et la prédisposition qui est à son origine (diathèse biliaire). Mais nous avons toujours spécifié que cette diathèse biliaire n'était qu'un cas particulier d'une loi générale, et qu'à côté de l'infection biliaire pouvaient évoluer d'autres auto-infections. Parmi celles-ci, l'auto-infection pancréatique est importante, car les lésions ainsi réalisées sont sans doute à l'origine de nombreux cas de diabète; quant à l'infection appendiculaire, elle tient sous sa dépendance nombre de conséquences directes ou lointaines. Peut-être aussi l'infection pariétale du tube digestif joue-t-elle un rôle dans la production de la dyspepsie hyperpeptique et des diverses formes de l'entérite chronique, si fréquentes chez les sujets atteints de ces polycanaliculites.

Enfin, les conséquences de ces infections ne se bornent pas aux organes ainsi frappés. Il peut y avoir des accidents éloignés (rhumatisme, pleurésie, néphrite, etc.) sur lesquels, à propos des infections biliaires, nous avons attiré l'attention; si, résultant d'une généralisation de la toxi-infection, ces accidents ont souvent leur porte d'entrée au niveau des voies biliaires, on conçoit que dans d'autres cas ils puissent l'avoir au niveau d'un autre organe infecté (pancréas, appendice, amygdale, etc.). Multiples sont donc les conséquences de ces polycanaliculites microbiennes et de la diathèse d'auto-infection grâce à laquelle elles se développent.

II. — PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DU FOIE

La cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né.

(N° 68 et *Thèse* de Mlle STEIN[1].)

Avec la collaboration de Mlle Stein, nous avons, M. Gilbert et moi, étudié comparativement au moment de l'accouchement le sérum du sang de la mère, celui du sang du nouveau-né et celui du sang du cordon prélevé lors de sa section. Nous avons constaté des différences très grandes dans leur teneur en pigments biliaires. C'est ainsi que en moyenne la proportion de biliruline contenue dans le sérum maternel (appréciée par le procédé de MM. Gilbert, Herscher et Posternak), a été, dans les neuf cas examinés, d'environ 1/33.000, tandis que dans le sérum du sang du cordon elle s'élevait à 1/10.000. Examinant alors comparativement le sérum du nouveau-né (non ictérique), nous avons trouvé que sa teneur en biliruline était de 1/6.350. *La richesse en biliruline du sang de nouveau-né est donc d'un tiers environ plus marquée que celle du sang du cordon, elle-même trois fois plus marquée que celle du sang maternel.*

Ces résultats, tous concordants, mettent en lumière l'activité de la fonction biliaire chez le nouveau-né, et l'existence chez lui d'une *cholémie physiologique* particulièrement intense, égale ou supérieure à celle de nombreux ictériques adultes; elle intervient sans doute dans la production de la teinte spéciale du nouveau-né, teinte mêlée de jaune et de rouge, et du léger ictère que celui-ci présente si souvent. La cholémie très marquée constatée dans l'ictère simple du nouveau-né pourrait donc n'être que l'exagération de la cholémie physiologique existant à la naissance (voir p. 30).

Un autre fait important se dégage de nos constatations. La cholémie fœtale est supérieure à celle constatée dans le sang du cordon. Le sang fœtal abandonne donc au niveau du placenta une partie des pigments biliaires qu'il renferme au sang maternel. Du fait de ce passage des pigments biliaires dans le sang maternel, il y a une *cholémie maternelle d'origine fœtale* qui, en se surajoutant à la cholémie physiologique de la mère, et parfois à la cholémie pathologique (lorsque la femme enceinte est atteinte de cholémie simple familiale), peut entraîner diverses conséquences. Elle reste toutefois ordinairement peu intense; d'une part en effet la quantité des pigments biliaires ainsi abandonnée par le fœtus, considérable pour lui, est minime pour l'organisme maternel; d'autre part celui-ci peut se débarrasser incessamment des pigments biliaires qui lui sont amenés ainsi; l'urobilinurie des femmes enceintes

1. Mlle Stein. Cholémie familiale et grossesse. *Thèse* de Paris, juillet 1903.

et les mélanodermies gravidiques sont sans doute dues pour une part à l'élimination de ces pigments par le rein ou par la peau.

Opsiurie.

(Nos 30, 50 et *Thèse* de LECERF[1].)

Avec notre maître M. Gilbert, nous avons donné le nom d'*opsiurie* (de ὄψιος « qui arrive ou se fait tard ») à un nouveau symptôme de l'hypertension portale, caractérisé par ce fait que les urines émises dans les heures qui suivent les repas sont moins abondantes que celles émises dans les périodes de jeûne; les urines sont donc *retardées*, et il existe une inversion du rythme normal de l'élimination aqueuse, accompagnée souvent d'une inversion parallèle du rythme de l'élimination azoturique.

C'est grâce à l'examen fractionné des urines que nous avons pu mettre en évidence le phénomène, tantôt seulement ébauché, tantôt très accentué.

Divers arguments, tirés de l'étude clinique du symptôme, de ses connexions, de ses conditions étiologiques, de son évolution, de sa disparition sous certaines influences thérapeutiques, et notamment après le massage direct du foie, permettent d'affirmer que l'opsiurie est bien due au retard de l'absorption aqueuse au niveau de l'intestin, du fait de l'hypertension portale, retard qui entraîne à son tour celui de l'élimination aqueuse au niveau des reins.

C'est donc dans les maladies du foie qui amènent le syndrome d'hypertension portale que se rencontre l'opsiurie. Les maladies du cœur et des reins, si elles entraînent certaines modifications de l'élimination urinaire, ne semblent pas s'accompagner d'opsiurie.

Le grand intérêt de l'opsiurie, c'est qu'elle est précoce et se rencontre avant les autres symptômes qui composent le syndrome d'hypertension portale; elle existe dès la phase préascitique des cirrhoses alcooliques et se rencontre dans les cirrhoses biliaires, dans les cirrhoses pigmentaires, dans certains cas de foie cardiaque; elle se voit même dans des cas de lithiase biliaire, de cholémie familiale et d'autres maladies de la famille biliaire dans lesquelles l'hypertension portale reste latente. Sa recherche est donc fort importante, puisqu'elle permet de juger de l'état de la perméabilité hépatique, et de reconnaître dès son début l'hypertension portale; c'est la constatation de ce symptôme qui nous a amené avec M. Gilbert à décrire un syndrome de l'hypertension portale au cours de cirrhoses biliaires, et à faire jouer un rôle à l'hypertension portale dans la production de certains des symptômes de la cholémie familiale et des autres affections des voies biliaires.

1. Lecerf. L'opsiurie. *Thèse* de Paris, 1901.

De l'inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère.
(Nos 31, 50.)

Normalement les urines émises après les repas sont claires, celles du jeûne foncées, les plus foncées étant, en général, celles émises le matin au réveil. Or souvent chez les malades qui sont atteints d'ictère, les urines les plus foncées sont, au contraire, celles émises dans les quatre ou cinq heures qui suivent le repas.

Nous avons rencontré, M. Gilbert et moi, cette inversion du rythme colorant des urines aussi bien dans les ictères passagers (ictère catarrhal, lithiasique, etc.), que dans les ictères chroniques comme celui des cirrhoses biliaires.

L'examen objectif des urines et l'analyse chimique nous ont donné des résultats concordants et nous ont montré que cette inversion, plus ou moins accentuée suivant les cas, était due au passage des pigments biliaires dans l'urine au moment de la digestion.

D'ailleurs, chez certains malades, nous avons pu joindre aux résultats de l'examen fractionné des urines ceux de l'examen du sérum, et observer une abondance plus grande de pigments biliaires dans le sérum pendant la période digestive.

Ce nouveau symptôme urologique de l'ictère peut ou non se superposer à l'opsiurie, les urines digestives étant dans le premier cas rares et foncées; il y a alors simultanément trouble de la fonction biliaire et hypertension portale. La recherche de ce symptôme a une certaine valeur, car il permet, pour peu que les urines ne soient pas riches en pigments biliaires, de les déceler par l'examen fractionné alors qu'ils ne sont pas perceptibles par l'examen global.

Anhépatie. Diabète par anhépatie.
(Nos 41, 46, 50.)

A maintes reprises, nous avons eu l'occasion d'étudier la valeur des signes donnés comme traduisant l'existence de l'insuffisance hépatique ou anhépatie, et, notamment dans notre *Thèse*, de discuter la valeur de l'urobilinurie (actuellement reconnue comme un type révélateur de la cholémie et non de l'insuffisance hépatique), de la glycosurie alimentaire ou expérimentale, de l'hypoazoturie.

Mais surtout nous avons, avec notre maître M. Gilbert, étudié les cas très fréquents dans lesquels l'insuffisance hépatique est à l'origine du diabète, constituant le *diabète sucré par insuffisance chronique du foie ou diabète par anhépatie*, décrit en 1899 par MM. Gilbert et Weil. Ce diabète est essentiellement caractérisé par l'existence à l'état permanent d'un syndrome urinaire formé par la réunion d'une glycosurie en général peu marquée, et à maxima alimentaires nettement accentués, d'une

hypoazoturie plus ou moins prononcée, d'une indicanurie variable; ces signes traduisent l'insuffisance du foie révélée d'autre part par l'action favorable de l'extrait hépatique.

Nous ne pouvons insister ici sur les détails de ce syndrome urinaire, auquel peuvent se joindre des modifications légères et variables de la consistance du foie. Nous rappellerons seulement que si les signes cardinaux du diabète sont en général absents (polyurie, polydipsie, polyphagie, autophagie), la plupart de ses complications peuvent s'y rencontrer (gingivite expulsive, troubles nerveux, anthrax, cataracte, etc.); cette forme clinique constitue donc un véritable diabète et non une simple glycosurie alimentaire.

Ce diabète est curable, rarement de façon spontanée, mais toujours par le traitement. Les conséquences graves du diabète s'y voient rarement; les malades ne succombent ni aux gangrènes ni au coma; ils sont pourtant quelquefois touchés par la tuberculose. Le plus souvent ils meurent avec leur diabète, non de leur diabète.

Très fréquent, le diabète par anhépatie s'observe surtout chez l'homme et chez l'homme âgé. Souvent nous avons pu saisir, avec M. Gilbert, le moment pathologique de l'apparition du syndrome. Ce fut chez les uns une crise de colique hépatique, chez d'autres une grippe, une fièvre typhoïde, une pneumonie, un érysipèle, qui mirent le diabète en évidence; nous l'avons vu survenir du fait de la grossesse. Enfin nous avons récemment pu mettre en évidence le rôle de certaines affections hépatiques latentes dans sa production, et notamment de la cholémie familiale, dont l'existence antérieure peut être retrouvée chez bon nombre de malades atteints de diabète par anhépatie.

Mais en analysant les conditions qui président à l'apparition de ce diabète, nous avons montré qu'il faut non seulement qu'il y ait insuffisance hépatique, mais encore que l'appétit soit conservé et que l'alimentation sucrée excède ce que le foie est encore capable de fixer. Il faut en outre que le malade vive, pour que les symptômes secondaires du diabète puissent s'établir. Enfin ce diabète reste communément un petit diabète, et on doit pour le constater faire l'examen fractionné des urines et reconnaître la glycosurie digestive.

Or ces conditions sont rarement réalisées dans les cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques accompagnées d'insuffisance, d'où la rareté du *diabète par anhépatie dans les cirrhoses*. Dans les *cirrhoses atrophiques alcooliques*, il y a bien insuffisance hépatique, mais le malade ne mange pas, et meurt rapidement; de plus il est au régime lacté, agent curateur du diabète par anhépatie, et qui rend en outre impossible à saisir une glycosurie digestive. Vient-on pourtant dans certains cas favorables, où l'alimentation est possible au moins temporairement, où l'appétit est conservé, à pratiquer cet examen fractionné, et l'on peut constater l'ébauche du diabète par anhépatie. Dans les cirrhoses hypertrophiques, il n'y a souvent pas d'insuffisance hépatique. Il est

pourtant certains cas de *cirrhose hypertrophique alcoolique* ou *biliaire* où l'hyperhépatie fonctionnelle ne se superpose pas à l'hyperhépatie organique. Dans ces cas l'on peut observer, si (comme dans les cirrhoses biliaires) le malade est boulimique, s'il vit, si l'on pratique l'examen fractionné, l'existence d'un véritable diabète par anhépatie qui parfois est assez notable et s'accompagne de symptômes secondaires, notamment de gingivite expulsive.

Ces cas viennent donc à l'appui de la conception pathogénique du diabète par anhépatie chronique sans lésions du foie, et l'on ne saurait arguer de la rareté du diabète dans les cirrhoses pour nier le rôle de l'insuffisance hépatique dans sa production.

Hyperhépatie. Diabète par hyperhépatie.

(Nos 18, 19, 41, 50.)

A coté des troubles du foie par défaut de fonctionnement, nous avons contribué à individualiser avec M. Gilbert d'autres troubles non moins intéressants par excès de fonctionnement, par hyperhépatie. Ces notions découlent principalement de l'étude que nous avons faite avec notre maître de certaines cirrhoses biliaires et de certains diabètes.

Chaque fonction hépatique peut être isolément exagérée; d'autres fois toutes les fonctions du foie ou du moins plusieurs d'entre elles sont simultanément exagérées. Dans certains cas de cirrhose biliaire hypertrophique nous avons pu, comme nous l'avons dit plus haut, mettre en évidence l'hyperhépatie fonctionnelle (hyperbiligénie, hyperazoturie, hyperglycogénie, ou du moins exagération du pouvoir fixateur du sucre par le foie) et anatomique (hypertrophie du foie, hyperplasie des cellules hépatiques et des canalicules biliaires). De même dans les cirrhoses pigmentaires nous avons pu, avec MM. Gilbert et Castaigne, démontrer l'existence de l'hyperhépatie, prouvée par l'hypersidérose, l'hyperazoturie, l'hyperglycémie. Nous l'avons enfin mise en évidence dans certaines cirrhoses alcooliques hypertrophiques avec ou sans diabète.

A côté de ces cas où l'hyperhépatie s'accompagne de lésions du foie, il en est d'autres où, avec ou sans hypertrophie simple de l'organe, il y a hyperhépatie fonctionnelle, se traduisant par un type spécial de diabète que nous avons, avec M. Gilbert, désigné sous le nom de *diabète par hyperhépatie*.

Ce diabète, dont nous avons observé de nombreux exemples (avec ou sans lésions du foie), a des caractères bien différents du diabète par anhépatie. La glycosurie y est beaucoup plus marquée, variant d'ordinaire entre 100 et 150 grammes par vingt-quatre heures, pouvant atteindre 600 grammes et plus.

L'examen fractionné montre, comme dans le diabète par anhépatie,

des variations assez grandes dans le taux horaire du sucre émis, et l'influence certaine de l'alimentation. Mais les maxima s'observent à des heures très éloignées des repas, en général quatre à cinq heures et plus après ceux-ci; le maximum qui suit le dîner est d'ordinaire plus élevé que celui qui suit le déjeuner, si bien que c'est dans la nuit ou même vers le matin que la plus grande quantité de sucre est éliminée. En général, on n'observe pas d'ailleurs de maxima et de minima aussi tranchés que dans le diabète par anhépathie.

Parallèlement au chiffre élevé du sucre, on constate souvent un notable degré d'azoturie. On note de plus l'absence des signes d'insuffisance hépatique.

A côté de ces caractères du syndrome urologique, d'autres éléments du diagnostic peuvent être fournis par l'examen objectif du foie qui est souvent augmenté de volume, mais, en dehors des cas où il y a cirrhose coexistante, peu modifié dans sa consistance et dans sa forme.

A part ces symptômes, les autres signes objectifs sont variables et l'habitus général est loin d'être toujours le même. La multiplicité des éléments étiologiques qui peuvent intervenir pour provoquer l'hyperhépatie explique la variété des symptômes et de l'évolution clinique suivant les malades. Nous avons en effet rattaché à l'hyperhépatie le diabète qui accompagne les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires, certaines cirrhoses alcooliques hypertrophiques, certaines cirrhoses biliaires. C'est également l'hyperhépatie qui, selon nous, rend compte de certains diabètes nerveux et notamment du diabète associé à l'acromégalie, de certains diabètes traumatiques, enfin du diabète pancréatique, dans lequel la lésion pancréatique paraît n'agir qu'en provoquant l'hyperfonctionnement hépatique.

Le diabète par hyperhépatie a ordinairement une évolution beaucoup plus rapide que le diabète par anhépatie. Si parfois il revêt l'allure d'un diabète constitutionnel, fréquemment héréditaire (et lié dans certains cas, comme le diabète par anhépatie, à la cholémie familiale et aux diverses affections de la famille biliaire), il peut, dans nombre de cas, entraîner la mort de fait du coma diabétique, de la tuberculose pulmonaire consécutive, ou enfin de la cachexie qu'amène rapidement la déperdition considérable de sucre et d'urée observée chez certains malades (voir plus loin, page 61).

III. — MALADIES DIVERSES DU FOIE

Cirrhose alcoolique hypertrophique diabétigène.
(N° 19.)

La cirrhose alcoolique atrophique peut parfois s'accompagner d'un léger diabète par anbépatie, mais celui-ci reste au second plan, en raison de la netteté et de l'importance des symptômes hépatiques, en raison aussi de la rapidité de l'évolution.

Au contraire, la cirrhose alcoolique hypertrophique peut s'accompagner d'un diabète beaucoup plus apparent, qui masque même parfois plus ou moins complètement les symptômes de la maladie du foie. Ce sont ces cas de *cirrhose alcoolique hypertrophique diabétigène* que nous avons étudiés avec le professeur Gilbert.

La plupart appartiennent à la forme de cirrhose décrite par M. Gilbert sous le nom de *cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique*. On y retrouve, plus ou moins apparents, trois ordres de symptômes :

1° Des symptômes d'*éthylisme*, qui, outre les antécédents avoués des malades, consistent suivant les cas en cauchemars, crampes, tremblements, pituites, etc.

2° Des symptômes de *cirrhose*. Le foie est gros, mesurant 20 centimètres et plus sur la ligne médiane; il est dur, à bord plus ou moins épaissi. La rate, parfois normale, est plus souvent hypertrophiée. La circulation collatérale existe en général, plus ou moins marquée, mais peut faire défaut. L'ascite manque ou est à peine apparente. La face est jaunâtre, terreuse, avec quelques varicosités des pommettes. Souvent nous avons noté l'existence d'hémorragies diverses (épistaxis, gingivorragies).

3° Des signes de *diabète*. Parfois la glycosurie est considérable; un de nos malades a eu jusqu'à 200 grammes par vingt-quatre heures. L'azoturie peut être alors très marquée (60 grammes chez ce malade). Dans d'autres cas la glycosurie est peu intense, mais évolue parallèlement à l'affection hépatique, disparaît sous l'influence du repos et du régime, revient dès les abus. La polydipsie, la polyurie existent en général. La polyphagie elle-même ne fait pas défaut dans certains cas. Nous avons pu noter enfin l'existence de divers autres signes de diabète (gingivite expulsive).

L'évolution de la cirrhose diabétigène est variable. Dans certains cas le diabète reste au second plan ; dans d'autres il passe au premier avec tout son cortège symptomatique, si bien que le diagnostic communément porté est celui de diabète avec lésions du foie d'origine diabétique. Le diabète cependant n'est pas primitif, et son mécanisme doit être recher-

ché dans l'hyperfonctionnement de la cellule hépatique; cette interprétation se base sur l'hypertrophie de l'organe, l'absence des signes d'insuffisance hépatique, et au contraire l'existence de signes d'hyperfonctionnement (glycosurie et azoturie élevées), les effets favorables de l'opothérapie pancréatique, défavorables de l'opothérapie hépatique, enfin les analogies étroites avec la cirrhose pigmentaire diabétique,

Cirrhose hypertrophique pigmentaire diabétigène.
(Nos 18 et 20.)

Les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires n'ont pas toujours la marche rapidement fatale que l'on a donnée comme un de leurs traits essentiels, et nous avons observé, avec notre maître M. Gilbert, des cas de cirrhose pigmentaire, accompagnée ou non de diabète, à *évolution chronique*, *bénigne* et parfois curable. Mais surtout nous nous sommes appliqués, avec MM. Gilbert et Castaigne, à préciser le mécanisme du diabète, et nous avons montré que, contrairement à l'opinion classique, le *diabète n'est pas primitif mais secondaire*; il est conséquence et non cause de la cirrhose, d'où le terme de *cirrhose pigmentaire diabétigène.*

Recherchant comment la cirrhose pouvait amener le diabète, nous avons conclu qu'il est ici fonction de l'hyperactivité de la cellule hépatique. Nous avons à ce propos rappelé le chiffre élevé de la glycosurie et de l'azoturie dans la plupart des cas publiés, nous avons montré l'absence des signes ordinaires de l'insuffisance hépatique, les résultats de la glycosurie alimentaire provoquée, dans laquelle le foie semble arrêter le sucre pour ne le restituer que graduellement et tardivement, l'augmentation de la glycosurie sous l'influence de l'extrait hépatique. Toutes ces constatations démontrent l'exagération des diverses fonctions du foie, qui va parallèlement avec l'hypertrophie de l'organe, et plaident en faveur de l'hyperhépatie.

Enfin les recherches cliniques, anatomiques et expérimentales que nous avons rapportées avec MM. Gilbert et Castaigne et ayant trait au mécanisme de la pigmentation réfutent l'argument que l'on pourrait tirer de l'état histologique de la cellule. Elles ont mis en évidence ce fait primordial dans la pathogénie des cirrhoses pigmentaires, à savoir qu'un foie dont les cellules sont insuffisantes ne peut pas s'infiltrer de pigment ocre. De plus, dans les cas où ce pigment s'accumule dans les cellules hépatiques, il n'entraîne pas pourtant, par le seul fait de sa présence, leur insuffisance fonctionnelle; souvent même le foie infiltré de pigment ocre est en état d'hyperhépatie manifeste. Aussi devrait-on remplacer l'expression inexacte de *dégénérescence pigmentaire* par celle d'*infiltration* ou de *surcharge pigmentaire* qui répond beaucoup mieux aux faits.

Ces recherches prouvent très nettement d'une part que pour qu'il y ait infiltration pigmentaire il faut que la cellule soit saine ou en état d'hyperfonctionnement, d'autre part que la cellule infiltrée n'est pas en état d'insuffisance; rien n'empêche donc d'admettre que *dans les cirrhoses pigmentaires le diabète soit, au moins dans la plupart des cas, dû à l'hyperhépatie.*

Mais on comprend que l'excès même de l'activité de la cellule en amène à la fin l'épuisement; de même que souvent le coma fait suite au délire, le relâchement musculaire aux convulsions, de même l'hyperhépatie peut ne pas subsister jusqu'à la fin; cet épuisement de la cellule explique la disparition du sucre et la baisse du taux de l'urée à la période terminale des cirrhoses pigmentaires, ou sous l'influence d'une affection intercurrente.

La stéatose hépatique latente des alcooliques.

(N° 52 et *Thèse* de Mme GAMBAROFF[1].)

Il est un grand nombre de sujets, buveurs d'habitude, qui, quoiqu'en état de santé apparente, ont leur foie atteint de stéatose. C'est cet état que, M. Gilbert et moi, nous avons décrit sous le nom de stéatose hépatique latente, et qui a été récemment l'objet de la *Thèse* de Mme Gambaroff. Sa fréquence, insoupçonnée en raison de sa latence, est considérable puisqu'elle est sans doute à elle seule plus commune que toutes les variétés de cirrhose résultant de l'action de l'alcool sur le foie.

Elle se caractérise cliniquement par une hépatomégalie de volume variable, indolente, sans augmentation de la consistance, et sans déformation consécutive de l'abdomen. Elle peut s'accompagner, même dans l'état de santé, de quelques légers troubles du chimisme hépatique (glycosurie digestive, hypoazoturie, etc.) ou entraîner, à plus ou moins longs intervalles, la production d'hémorragies (épistaxis, métrorragies).

Son importance résulte de ce que, s'observant fréquemment chez des sujets jeunes, elle constitue la tare souvent cachée qui aggrave chez eux le pronostic de maladies en apparence bénignes. La pneumonie chez eux évoluerait normalement sans cette cause d'aggravation, car leur cœur et leurs vaisseaux sont en général sain. Du fait de cette lésion hépatique, elle est, chez eux comme chez certains sujets atteints de cirrhose graisseuse latente ou de cirrhose commune, fréquemment mortelle ; dans les cas où elle guérit, elle présente une évolution traînante avec des complications variées. Il en est de même des autres maladies intercurrentes, souvent plus graves chez ces sujets, que chez des hépatiques avérés, dont, malgré la maladie du foie, le fonctionnement hépatique reste nor-

1. Mme S. Gambaroff. La stéatose hépatique latente des alcooliques. *Thèse* de Paris, 1903.

mal. Il n'est pas douteux que les accidents qui surviennent chez de tels malades sont nettement sous la dépendance de l'affection hépatique, sans laquelle la maladie intercurrente resterait bénigne, et l'on peut dire, lorsque la mort survient, que les *malades meurent non de leur maladie du foie, mais à cause de leur maladie du foie.*

Il s'en faut d'ailleurs que toujours l'évolution soit fatale, et à côté de ces faits où la mort survient à l'occasion d'une maladie intercurrente, à côté de ceux qui, peut-être, évoluent vers la cirrhose hypertrophique graisseuse, on conçoit qu'il y en ait nombre d'autres où, le malade cessant de s'alcooliser, l'affection rétrocède. Il n'y a ici, en effet, au moins pendant un temps, aucune altération irrémédiable. La cirrhose fait communément défaut ; il n'y a pas d'altération des vaisseaux portes ou des canaux biliaires, et si la surcharge graisseuse de la cellule est évidente, du moins son noyau est-il d'ordinaire intact. Aussi conçoit-on que l'affection puisse, lorsque le malade cesse ses habitudes alcooliques, s'arrêter et guérir. Si donc elle est peut-être la plus fréquente des maladies du foie d'origine alcoolique, elle est sans doute aussi la plus curable.

Sans doute sa fréquence est telle qu'elle ne pouvait pas avoir passé inaperçue mais sa description n'avait jamais été qu'ébauchée, et c'est pourquoi il était utile de la séparer des cirrhoses communes et d'en préciser les symptômes, le pronostic et les lésions.

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX, DU TUBE DIGESTIF ET DES DIVERS APPAREILS

Sarcome généralisé de la pie-mère bulbo-protubérantielle et spinale simulant la méningite tuberculeuse.

(N° 45.)

Nous avons pu observer dans le service de notre maître M. le professeur Hutinel une enfant de quatre ans chez laquelle le tableau ordinaire de la méningite tuberculeuse fut simulé par la propagation à la pie-mère bulbo-protubérantielle et spinale d'un sarcome ayant pris vraisemblablement naissance au niveau du nerf auditif gauche. Outre les antécédents étiologiques, les indications fournies par la ponction lombaire permirent d'éviter la confusion avec la méningite tuberculeuse dont la malade présentait les principaux signes, sauf toutefois la température. La ponction lombaire montra l'absence de lymphocytose, l'absence d'abaissement du point cryoscopique, l'absence enfin de perméabilité à l'iodure. La mort survint quinze jours après le début des accidents méningés, deux mois et demi après l'apparition des symptômes auriculaires. L'autopsie montra que le nerf acoustique était le point de départ du sarcome, qui, de là, avait gagné la région bulbo-protubérantielle, pour fuser ensuite sur toute la hauteur de la moelle. La pie-mère sarcomateuse formait à la moelle un manchon continu et complet, surtout épais au niveau des renflements cervical et lombaire; mais le sarcome ne pénétrait pas la moelle elle-même, pas plus que les racines qu'il englobait à leur origine. L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'un sarcome fuso-cellulaire typique et a révélé une infiltration glycogénique extrêmement marquée de tout le tissu sarcomateux, explicable d'ailleurs par la rapide généralisation de ce sarcome.

Abcès du cerveau. Confusion avec l'urémie et la méningite tuberculeuse.

(N° 1.)

Observation d'une malade atteinte d'un abcès du lobe temporo-sphénoïdal droit, d'origine pneumococcique, consécutif à une otite restée ignorée ; dans une première période de l'affection la malade, d'ailleurs albuminurique, fut considérée comme urémique ; dans une seconde,

l'hypothèse de méningite tuberculeuse parut la plus vraisemblable; l'autopsie vint démentir ce double diagnostic et expliquer les symptômes méningés par l'existence d'une méningite suppurée de la base consécutive à l'abcès. Nous avons à ce propos groupé quelques faits analogues et discuté les éléments du diagnostic.

Deux cas d'hémicraniose.
(N° 66.)

Avec le professeur Brissaud, nous avons eu deux fois l'occasion d'observer un type particulier d'hyperostose, localisée exclusivement à une moitié du crâne et de la face. A cette hyperostose se sont joint dans nos deux cas d'autres symptômes, dont l'explication anatomique a pu être trouvée dans notre second cas. Dans celui-ci, la céphalée, les vomissements, la cécité, etc., avaient fait porter pendant la vie le diagnostic de tumeur cérébrale; l'autopsie, outre l'hémi-hypertrophie cranienne avec hyperostose fronto-pariétale, montra des tumeurs multiples d'origine dure-mérienne avec base d'implantation ossifiée, et ayant histologiquement la structure de sarcome angiolithique. La plupart de ces tumeurs avaient pris naissance à la face interne de la dure-mère dans la région même de l'hypertrophie cranienne. L'existence, dans le premier cas, de convulsions traduisant l'excitation corticale, nous a permis de comparer les deux faits, et de discuter le mode de production de ces lésions osseuses et dure-mériennes. Nous avons en effet supposé que la dure-mère, ayant, dans le jeune-âge, en sa qualité de périoste interne, contribué au développement progressif de l'hyperostose a eu, lorsque la période de croissance a été terminée, son activité orientée dans un autre sens, d'où la prolification néoplasique, qui s'est lentement développée aux dépens de sa face interne dans le cas autopsié par nous; chez le premier sujet il y a lieu de croire que déjà quelques productions dure-mériennes encore peu volumineuses irritent le cortex et provoquent les convulsions. Nous n'avons retrouvé dans la littérature médicale rien qui ressemble aux deux faits que nous avons observés; si on peut les opposer aux faits d'hémi-atrophie faciale de Romberg, ils diffèrent nettement des quelques cas d'hémi-hypertrophie faciale déjà publiés. Toutefois nous croyons qu'ils ne sont pas isolés, et que de nouveaux faits viendront éclaircir la pathogénie de ces curieuses lésions osseuses et dure-mériennes.

Névrites hémiplégiques par intoxication oxy-carbonée.
(N° 10.)

On connaît depuis longtemps l'existence des névrites dues à l'intoxication par l'oxyde de carbone. Ce qui constitue l'intérêt du cas que nous avons publié avec M. Allard, c'est la généralisation de la névrite à

toutes les branches du plexus brachial droit, et au nerf sciatique du même côté. Il y avait donc, suivant le terme que nous avons adopté, névrite hémiplégique (prouvée par l'électro-diagnostic), qui se surajoutait à une légère hémiplégie d'origine corticale, révélée par une hémiparésie du même côté, sans modification des réactions électriques. A propos de ce fait, qui peut être rapproché d'un cas jadis publié par Rendu, mais moins complet, nous avons discuté la part qu'il faut attribuer aux altérations corticales, aux lésions nerveuses périphériques, à l'hystérie enfin, dans la genèse des accidents nerveux de l'intoxication oxy-carbonée.

Etages radiculaires et métamérie spinale.
(N° 22.)

A propos d'un cas de zona thoraco-brachial, nous sommes, avec le professeur Brissaud, revenus sur la question de la métamérie spinale, dont les leçons de notre maître ont à maintes reprises montré tout l'intérêt. Tout en rappelant que le zona peut avoir une origine multiple, et notamment une origine radiculaire ou nerveuse périphérique, nous avons, prenant notre cas comme exemple, montré qu'il existe des faits de zona dans lesquels l'hypothèse d'une lésion unique d'un métamère spinal rend seule compte de la topographie toute particulière de l'éruption, alors que l'hypothèse d'une localisation radiculaire ou nerveuse périphérique force à admettre la lésion de plusieurs racines ou de plusieurs nerfs, cette lésion ne les frappant pas en entier, mais touchant seulement une partie de leurs fibres.

L'incontinence d'urine chez les hystériques.
(N° 4.)

L'incontinence d'urine authentique, c'est-à-dire la miction inconsciente, jointe à la vacuité du réservoir, est, chez les hystériques, tout à fait exceptionnelle. Aussi, le professeur Brissaud et moi, avons-nous cru devoir en publier un cas authentique; son analyse minutieuse nous a permis de conclure que l'incontinence de ce sujet consistait plutôt en une miction inconsciente et fréquente qu'en une incontinence permanente et était due à deux ordres de troubles fonctionnels; hyperesthésie vésicale, anesthésie du sphincter. Nous avons en outre fait remarquer que notre malade était lors de sa première crise d'incontinence un paraplégique, et que sa deuxième et sa troisième crise le prirent en même temps qu'un tremblement des plus intenses; il ne faisait donc pas exception à la règle d'après laquelle l'hystérique simple reste propre. Pour qu'il en vienne à relâcher ses sphincters, il faut que les accidents hystériques, quels qu'ils soient (convulsions, crises de sommeil, paralysies, tremblements) atteignent leur maximum d'intensité; encore n'est-ce qu'exceptionnellement que l'incontinence vraie survient si intense et si prolongée; elle évolue

parallèlement à ces accidents, et, si elle peut disparaître avant eux, elle ne leur survit pas à titre de symptôme hystérique isolé.

Stomatite mercurielle grave chez un saturnin atteint de parotidite.
(N° 12.)

Nous avons été témoin d'un cas de stomatite mercurielle d'une exceptionnelle gravité, ayant duré plus de deux mois, et ayant menacé de se terminer par gangrène de la langue, survenue chez un saturnin syphilitique *à la suite d'une seule injection de 5 centigrammes de calomel*; en rapportant cette observation, nous avons fait ressortir les conclusions pratiques qui s'en dégageaient, et notamment les difficultés que présente, dans certains cas, le *traitement antisyphilitique des saturnins*; d'une part, l'atteinte presque constante du rein au cours du saturnisme, et sans doute aussi (comme dans notre cas), l'inflammation chronique des parotides constituent des raisons sérieuses d'être réservé dans l'emploi du mercure; d'autre part, l'iodure semble souvent mal toléré et peut aider à la production de poussées au cours des parotidites saturnines. Il convient donc d'agir avec prudence, et de laisser délibérément de côté, dans ces cas, la méthode des injections mercurielles massives.

Cancer du rectum. Noyau secondaire de la peau.
(N° 6.)

Les noyaux secondaires cutanés au cours des cancers viscéraux sont assez rares; aussi n'avons-nous pas cru sans intérêt de rapporter un cas de cancer du rectum dans lequel, indépendamment de certaines particularités anatomiques et cliniques, ayant trait notamment à l'envahissement ganglionnaire, nous avons relevé l'existence d'une petite tumeur cutanée inguinale, que l'examen histologique a montré être un type de *noyau secondaire cutané sous-épidermique* à distance, dû vraisemblablement à une propagation à distance par voie lymphatique.

Cancer de l'œsophage propagé au foie et aux ganglions.
(N° 7.)

Nous avons publié cette observation en raison surtout des transformations histologiques qu'avaient subi l'épithélioma pavimenteux lobulé primitif. Elles étaient telles que ni les coupes du foie, ni les coupes de l'œsophage ne pouvaient faire affirmer le diagnostic d'épithélioma, et donnaient beaucoup plus l'idée d'un sarcome globo-cellulaire à petites cellules; seul, l'examen de quelques coupes de ganglions péripancréatiques fit constater des travées épithéliales pavimenteuses avec, par places, globes épithéliaux nets, et admettre, par suite, l'existence d'un épithélioma pavimenteux lobulé d'origine œsophagienne; cet épithé-

lioma, à marche rapidement envahissante, n'avait sans doute pas acquis sa complète organisation dans les points du foie et de l'œsophage que nous avons examinés, d'où l'aspect constaté si différent de celui de l'épithélioma pavimenteux lobulé ordinaire, et d'où les difficultés du diagnostic histologique.

Mélanodermies arsenicales généralisées.
(Nos 9 et 13 et *Thèse* de Dupoux[1].)

A deux reprises nous avons, M. Enriquez et moi, étudié ces mélanodermies, à propos de deux cas typiques, dont l'un a servi de base à la *Thèse* de M. Dupoux. Nous avons insisté sur les caractères propres à ces mélanodermies et les éléments du *diagnostic avec la maladie d'Addison*. Il s'agit, dans la plupart des observations publiées, de mélanodermies généralisées au tronc et à l'abdomen, consécutives au traitement prolongé par la liqueur de Fowler ; elles se distinguent par l'aspect tacheté spécial de la mélanodermie avec taches claires nombreuses et quelques taches plus sombres, par l'intégrité relative de la face, des mains et des pieds, par l'état lichénoïde de la paume des mains et de la plante des pieds, par les signes surajoutés d'intoxication (conjonctivite, sécheresse de la gorge, etc.). Cet ensemble de caractères peut permettre le diagnostic. Toutefois, nous avons fait remarquer que l'aspect tacheté, malgré sa netteté, n'a rien de pathognomonique, car on le retrouve dans bien des mélanodermies d'autre nature, et il est, sans doute, en relation avec la disposition des réseaux vasculaires superficiels.

Nous avons, dans un de nos cas, fait l'*examen histologique* d'un fragment de peau prélevé par biopsie; il a montré une pigmentation dermique et épidermique, variant suivant les points examinés, et ne donnant que sur de rares points dermiques les réactions ferriques, nos résultats se superposant à ceux des examens faits par Wyss et Müller.

Nous faisions ressortir enfin, l'importance de la *prédisposition*, sans pouvoir alors préciser la nature de cette prédisposition ; les recherches que nous avons faites avec le professeur Gilbert ont montré qu'il fallait la chercher dans la cholémie antérieure des sujets traités par l'arsenic (voir page 31); un de nos malades, revu depuis, présente, d'ailleurs, des accidents biliaires manifestes, et est nettement cholémique.

Ankylose vertébrale d'origine blennorragique.
(No 14.)

Le rhumatisme blennorragique peut affecter l'allure du rhumatisme chronique ; toutefois, sa localisation vertébrale était à peine mentionnée, lorsqu'avec notre ami H. Bernard nous avons publié deux cas

1. Dupoux. Accidents de la médication arsenicale interne, *Thèse* de Paris, 1900.

typiques d'ankylose vertébrale consécutive à des poussées répétées de blennorragie urétrale compliquée de rhumatisme. Outre leur ankylose vertébrale, ces malades présentaient une limitation manifeste des mouvements des articulations de la racine des membres ; ils répondaient donc au tableau de la *spondylose rhizomélique*, tel que l'a tracé M. Pierre Marie, et montraient le rôle de la blennorragie dans la production de cette maladie, rôle prouvé depuis par d'autres faits.

Malformation digitale en pince de homard.
(N° 21.)

La radiographie, mieux que tout autre procédé d'exploration, permet de reconnaître la constitution des anomalies digitales. Aussi, avons-nous cru, M. Allard et moi, intéressant de rapporter un cas de pince de homard absolument typique dans lequel la déformation résultait du non développement des phalanges des doigts intermédiaires, les phalanges des doigts extrêmes s'étant développées à peu près normalement; nous l'avons rapproché d'un cas de monodactylie en différant seulement par le développement très imparfait de la branche interne de la pioce et montrant que des faits de monodactylie à ceux de didactylie, on peut trouver tous les intermédiaires squelettiques.

Deux cas d'ectromélie.
(N° 59.)

Nous avons, avec M. Voisin, observé deux enfants atteints de déformations multiples des membres représentant des exemples frappants des deux causes invoquées pour expliquer ces vices de conformation : arrêt de développement par pression extérieure ou amputation congénitale. Ils nous ont paru, à ce point de vue, dignes d'être rapprochés.

Cyanose. Persistance du canal artériel. Inversion viscérale.
(N° 44.)

L'examen anatomique de ce cas a révélé une transposition totale des viscères analogue aux faits déjà publiés, et des anomalies cardiaques et vasculaires expliquant la cyanose, dont la plus importante était la *persistance du canal artériel* particulièrement gros et perméable, bien qu'il n'y ait aucune atrésie pulmonaire ou aortique. Cette anomalie assurait le mélange du sang veineux et du sang artériel, entraînant la cyanose, suivant la théorie bien connue de Gintrac.

TROISIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE

Le cacodylate de fer.
(N° 24.)

Le cacodylate de soude, bien que préconisé dans le traitement des anémies, ne paraît pas y avoir une action très supérieure à celle des autres composés arsenicaux; s'il peut amener une augmentation rapide et assez notable du nombre des globules rouges, il n'a nullement une action parallèle sur l'hémoglobine, aussi n'est-il pas un agent curateur de l'anémie chlorotique. C'est pourquoi nous avons, mon maître Gilbert et moi, étudié d'une manière suivie le cacodylate de fer qui nous semblait susceptible de joindre les effets de l'acide cacodylique sur la rénovation globulaire à ceux du fer sur l'hémoglobine. Nous nous sommes servis, pour ces essais, de cacodylate ferrique contenant environ 45 p. 100 d'oxyde de fer et 32 p. 100 d'arsenic. Sa *toxicité*, recherchée sur le cobaye, nous a paru varier entre 30 et 40 centigrammes par kilogramme d'animal, peu élevée par conséquent, mais supérieure à celle de ses composants. *Chez l'homme*, nous l'avons employé soit par la *voie hypodermique*, sous forme d'injections d'une solution aqueuse titrée à 3 centigrammes par centimètre cube, soit par la *voie gastrique* sous forme de gouttes en solution aqueuse ou de pilules atteignant la dose de 20 à 25 centigrammes par jour. La voie hypodermique ne nous a donné, à la dose indiquée, que des accidents locaux insignifiants, et n'a amené, contrairement à d'autres préparations ferrugineuses employées en solutions hypodermiques, *aucune complication du côté des reins*; bien mieux, chez quelques malades, nous avons vu l'albuminurie rétrocéder et disparaître pendant le traitement. Par la voie digestive, nous n'avons constaté que rarement des douleurs stomacales, et nous n'avons relevé ni accidents du côté des reins, ni accidents généraux. Cette voie toutefois semble moins active que la voie hypodermique.

Si le cacodylate de fer ne peut prétendre suppléer en thérapeutique les autres préparations martiales, du moins a-t-il une efficacité réelle. Nous l'avons vu amener une amélioration relativement rapide dans certains cas de *chlorose*, ayant résisté aux traitements martiaux ordinaires, et l'examen du sang nous a montré l'augmentation progressive de la richesse globulaire. Lorsque les troubles dyspeptiques sont marqués dans la chlorose, l'emploi du cacodylate de fer en injections hypodermiques trouve souvent son indication.

Dans les *chloro-anémies* de divers ordres cette médication paraît également indiquée, car il faut à la fois lutter contre l'affaiblissement de l'état général (d'où l'indication de la médication cacodylique) et permettre au sang (par la médication ferrugineuse) de refaire l'hémoglobine qui lui manque.

La *chloro-anémie tuberculeuse* a été très favorablement influencée par l'emploi du cacodylate de fer, lorsque les lésions tuberculeuses n'étaient pas trop avancées.

Les *anémies symptomatiques* des néoplasmes viscéraux sont aussi, pour peu qu'il n'y ait pas un état cachectique trop prononcé, susceptible d'être améliorées par le cacodylate de fer.

Enfin, au nombre de ses indications, il convient de citer l'*anémie pernicieuse progressive* et les divers types de *lymphadénie*.

Le cacodylate de fer a donc de nombreuses indications thérapeutiques. Il a, en effet, l'avantage d'associer heureusement aux effets de l'arsenic, sous sa forme d'acide cacodylique, le fer à l'état métallique, c'est-à-dire d'unir deux substances simultanément réclamées par divers états morbides où il convient à la fois de faciliter la genèse des hématies et leur parachèvement. Depuis notre travail d'ailleurs, un certain nombre de publications sont venues confirmer les heureux résultats obtenus par l'emploi du cacodylate de fer.

Les opothérapies dans le diabète. (N° 41).

Nous avons, depuis plus de trois ans, suivi avec le professeur Gilbert un grand nombre de diabétiques, et nous avons ainsi pu constater les heureux résultats thérapeutiques obtenus en partant de la notion des troubles du fonctionnement hépatique dans le diabète, amenant la production soit d'un diabète par insuffisance hépatique ou anhépatie, soit d'un diabète par hyperfonctionnement ou hyperhépatie (voir pages 46 et 48). C'est grâce à cette division que nous avons pu préciser avec notre maître l'influence des opothérapies et montrer comment l'opo-diagnostic peut fournir un nouveau moyen de distinguer ces deux diabètes. L'*extrait hépatique*, dans le diabète par anhépatie amène rapidement la disparition ou la diminution considérable de la glycosurie, relève le taux de l'urée, améliore l'état général. Inversement il est des cas où la glycosurie n'est pas diminuée par l'opothérapie hépatique, ou même est parfois augmentée, il s'agit alors de diabète par hyperhépatie.

L'*extrait pancréatique* nous a donné des résultats favorables dans quelques cas de diabète par hyperhépatie, amenant la diminution simultanée du sucre et de l'urée; il a eu en revanche une action inutile ou nuisible dans le diabète par anhépatie, tributaire au contraire de l'extrait hépatique. L'action inverse des opothérapies n'est pas la seule que l'on puisse observer dans ces deux variétés de diabète; c'est ainsi que tous les excitants de la cellule hépatique et notamment les alcalins

sont indiqués dans le diabète par anhépatie, et qu'inversement les agents susceptibles de réfréner son action, et notamment les opiacés, l'arsenic, l'antypirine, etc., y sont contre-indiqués, alors qu'ils peuvent être employés avec avantage dans le diabète par hyperhépatie.

Le massage direct du foie.
(N° 40 et *Thèse* de DE FRUMERIE[1]).

Nous avons, avec M. Gilbert, pu étudier, grâce au concours de M. de Frumerie, l'action du massage direct du foie. Nous avons ainsi pu constater l'action du massage direct du foie sur la circulation intra-hépatique, sur la circulation générale, sur la circulation portale. La diminution de volume du foie à la suite du massage direct est venue montrer l'action favorable exercée sur la circulation intra-hépatique. Les effets sur la circulation générale ont été tantôt favorables, tantôt nettement défavorables; et par deux fois nous avons assisté à l'apparition de véritables crises d'asystolie provoquées par le massage. De même, si l'effet sur la circulation portale est souvent favorable, se traduisant notamment par la disparition de l'opsiurie ou même des hémorroïdes, il peut inversement être nuisible; deux fois le massage a semblé favoriser la production d'hémorragies gastro-intestinales. Le massage direct du foie paraît en outre pouvoir exercer une influence utile sur la circulation biliaire et avoir une action favorable dans certains cas d'anhépatie, en stimulant les fonctions hépatiques. Le massage direct du foie a donc une action souvent utile, parfois nuisible, et à condition de l'employer avec prudence, il constitue une arme thérapeutique digne d'être employée assez fréquemment en raison de ses effets sur la circulation portale et sur l'activité fonctionnelle du foie.

Traitement du tétanos.
(Nos 3 et 60).

A deux reprises, nous sommes revenu, dans des études d'ensemble, sur le traitement du tétanos, en faisant ressortir les déductions thérapeutiques que l'on pouvait tirer de sa pathogénie; nous avons notamment, l'un des premiers, groupé et discuté les faits expérimentaux et cliniques concernant les injections intracérébrales d'antitoxine, qui n'ont pas répondu aux espérances que cette méthode avait fait naître; nous avons conclu à la nécessité d'employer simultanément, les diverses méthodes préconisées (sérothérapie à hautes doses, traitement chloralo-morphiné, injections d'acide phénique, etc.) dont l'usage combiné a, à diverses reprises, amené des guérisons.

1. De Frumerie. Le massage direct du foie. *Thèse* de doctorat. Paris, 1901.

TABLE DES MATIÈRES

Deuxième partie. — Maladies du système nerveux, du tube digestif et des divers appareils.

Troisième partie. — Thérapeutique.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 6294.